

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

30
Г. Тейлор

Основы органической химии

для студентов
нехимических
специальностей

Издательство «Мир»

Organic Chemistry for Students of Biology and Medicine

Third Edition

G. A. Taylor

Longman Scientific & Technical

**Copublished in the United States with John
Wiley & Sons, Inc., New York**

Г. Тейлор

Основы органической химии

для студентов нехимических
специальностей

Перевод с английского
канд. хим. наук Е. Д. ГОПИУС



Москва «Мир» 1989

ББК 24.2
Т 30
УДК 547

Тейлор Г.

Т 30 Основы органической химии для студентов нехимических специальностей: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 384 с., ил.

ISBN 5-03-000281-2

Учебное пособие, написанное известным английским химиком, предназначено для студентов, специализирующихся в области биологии, медицины, почвоведения. В небольшой по объему книге полно отражено все разнообразие химии, причем сложный материал изложен четко, в простой и доступной форме. Более глубоко пониманию предмета во многом способствуют хорошие рисунки и многочисленные схемы. Разнообразные задачи для самостоятельной работы помогают лучшему закреплению материала.

Для студентов и преподавателей указанных специальностей.

Т $\frac{1705000000-288}{041(01)-88}$ 67-89

ББК 24.2

Редакция литературы по химии

Научное издание

Грегори Тейлор

**ОСНОВЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ НЕХИМИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ**

Заведующий редакцией академик О. А. Реутов. Зам. зав. редакцией З. Ф. Ходяцкая. Старший научный редактор Г. Б. Шкляева. Младший научный редактор И. И. Землячева. Художник В. А. Медников. Художественный редактор М. Н. Кузьмина. Технический редактор Т. А. Мирошина. Корректор С. С. Суставова

ИБ № 6897

Сдано в набор 18.11.88. Подписано к печати 11.4.89. Формат 60×90^{1/16}. Бумага кн.-журн. сыкт. Печать высокая. Гарнитура Литературная. Объем 12 бум. л. Усл. печ. л. 24. Усл. кр.-отт. 24. Уч.-изд. л. 24,40. Изд. № 3/6230. Тираж 20 000 экз. Зак. 689. Цена 2 р. 30 к.

Издательство «МИР» «Совэкспорткнига» Государственного комитета СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли, 129820, ГСП, Москва, И-110, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, Нагатинская ул., д. 1.

ISBN 5-03-000281-2 (русск.)
ISBN 0-582-44708-9 (англ.)

© Longman Group Limited 1971, 1978, 1987
This book was originally published in the English language by Longman Group UK Limited of London

© перевод на русский язык, «Мир», 1989

От переводчика

Книга Г. Тейлора адресована студентам, которые в дальнейшем будут специализироваться в тех областях исследования, где прочное знание органической химии необходимо для изучения различных биохимических процессов. По сравнению с уже имеющимися учебными пособиями аналогичного профиля данный учебник обладает тем преимуществом, что несмотря на сравнительно небольшой объем (что само по себе является несомненной заслугой автора, учитывая малое время, отводимое на изучение органической химии в учебных планах медико-биологических специальностей) ему удалось достаточно четко систематизировать огромный фактический материал органической химии на основе общих механизмов органических реакций.

В вводных главах в сжатой форме даны основные понятия органической химии, необходимые для дальнейшего изучения механизмов реакций. Особое внимание уделено описанию стереохимических закономерностей, играющих значительную роль в биологических системах. В книге дается не только представление об основных принципах стереохимии — оптической, геометрической изомерии и конформации, но и специально рассматриваются стереохимические аспекты органических и некоторых прохиральных ферментативных реакций.

Несомненным достоинством учебника является то, что при описании свойств органических веществ автор выбирал из необъятного фактического материала, как правило, лишь те примеры, которые в той или иной степени связаны с биологией. Несмотря на то, что они порой довольно сложны, это не только не затрудняет понимание материала, напротив постоянно поддерживает интерес читателя к предмету, наглядно демонстрируя тесную связь свойств органических веществ со свойствами биологических объектов, сходство закономерностей простых реакций со сложными процессами, происходящими в живых системах.

Аналогичный подход использован в книге при описании строения и свойств некоторых классов природных веществ. Какой бы сложной структурой ни обладало природное соединение, автор стремится в каждом случае вычленить ту элемен-

тарную органическую реакцию, которая ответственна за данное превращение. При этом он как бы еще и еще раз хочет подвести читателя к мысли о том, что поведение любых, даже самых сложных биологических объектов, в значительной степени определяется свойствами простых органических функций. Особенно наглядное подтверждение этому можно найти в главе, посвященной физиологически активным соединениям, где на конкретных примерах показано, как знание химии простых функциональных групп помогает в определенном смысле предсказывать многие химические свойства физиологически активных веществ.

Следует отметить удачное построение учебника, которое позволяет читателю при желании выборочно прорабатывать отдельные разделы, легко устанавливая связь как с предыдущим, так и с последующим материалом с помощью многочисленных перекрестных ссылок. Безусловно большую помощь в освоении курса оказывают приводимые в конце глав упражнения и задачи для самостоятельной работы.

Можно надеяться, что данная книга не только послужит ценным учебным пособием всем тем, кому органическая химия необходима для дальнейшего освоения курса биохимии, но также представит определенный интерес для преподавателей и вообще для широкого круга читателей.

Е. Гопиус

Предисловие к первому изданию

Данная книга — результат многолетнего опыта преподавания органической химии студентам-медикам; в ее основе лежит опробированный лекционный курс. Цель пособия — дать студентам биологических и медицинских факультетов знания по органической химии, необходимые для понимания тех химических аспектов биохимии, с которыми они столкнутся в своей дальнейшей работе. Она не предназначена для специалистов-химиков, которым требуется более детальный курс со строго систематизированным изложением материала. Этот учебник адресован студентам, уже познакоившимся с описательной органической химией, но без знания механизмов реакций.

Именно с этой целью книга может быть разделена на две части. Первая включает вводные главы по строению атомов и молекул, а также основные принципы, которые необходимы для изучения механизмов реакций в органической химии. Затем следует описание химии простых однофункциональных органических веществ с механизмами их реакций. В этом разделе темы выбраны в соответствии с их важностью в биологических реакциях. Таким образом, химия нефти, угля и т. д. опущена, реактивы Гриньяра не упоминаются, и вообще больше внимания уделено алифатическим, а не ароматическим соединениям. Некоторые классы веществ, такие, как нитроалканы, арилдиазониевые соли и эфиры серной кислоты, включены в книгу для того, чтобы достичь более связного изложения материала, и лишь кратко упоминаются.

Вторая часть книги связана с химией отдельных групп многофункциональных соединений, которые имеют особое значение для биохимии. Стереохимия представлена в двух традиционных аспектах, которые, как нам думается, служат целям данной книги лучше, чем такой путь, когда с самого начала одновременно излагаются описательная химия, механизмы реакций и их стереохимическое толкование. Этот способ, наиболее приемлемый для специального курса, может оказаться крайне запутанным для студентов, чья предварительная подготовка незначительна. Выбранный в книге подход потребовал выделения описания стереохимических аспектов реакций в отдельную главу, что позволило при изложении остального материала вообще опустить эту тему. Книга заканчивается кратким описанием явления прохиральности.

Автор выражает благодарность д-рам Е. Хасламу и Р. Бреттлу за ценные замечания.

Г. Тейлор

Предисловие к третьему изданию

Со времени второго издания прошло 8 лет и возникла необходимость внести ряд дополнений и изменений. Основные изменения заключаются в том, что три главы по стереохимии мы объединили в одну, которая по-прежнему помещена после описания химии простых функциональных групп. Тем не менее, те, кто полагают, что раздел стереохимии должен следовать сразу за вводными главами, всегда могут читать главы в том порядке, в котором считают нужным. Материал, связанный с конформациями открытой цепи и насыщенных циклических соединений, значительно расширен, при изображении насыщенных шестичленных циклов там, где это уместно, использовалась конформация «кресла» наряду с прежней плоской структурой. Третье издание дополнено новой главой, содержащей сведения о четырех группах физиологически активных веществ; в ней вводится и развивается понятие о взаимосвязи структуры и биологической активности соединений в фармакологической области, и, кроме того, кратко описано биосинтетическое происхождение природных веществ.

Автор надеется, что таким образом книга продолжит выполнение своей первоначальной задачи и даст более удачное изложение химических аспектов биологии, не вникая глубоко в разделы сугубо биологические.

Г. Тейлор

Строение атомов и молекул

Атом (мельчайшая частица элемента, сохраняющая все его химические свойства) является основной структурной единицей химических соединений. Все вещества состоят из атомов. В настоящее время известно более ста элементов, большая часть которых встречается в природе.

Атомы могут соединяться друг с другом, образуя молекулы. Способы и возможные пути соединения атомов, а также условия осуществления подобного взаимодействия — все это является предметом изучения химии. Знание строения атомов необходимо для понимания истинных причин протекания химических реакций, а также для объяснения явления валентности (способности атомов связываться друг с другом).

1.1. Строение атома

Атом состоит из ядра и электронов. *Ядро* — небольшое плотное положительно заряженное тело, расположенное в центре атома. Практически вся атомная масса сосредоточена в ядре. Ядро окружает диффузная зона, содержащая *электроны* (легкие частицы с единичными отрицательными зарядами). Именно они обеспечивают возможность образования химических связей.

Атомное ядро состоит из двух типов частиц: *протонов* — тяжелых частиц с единичными положительными зарядами и *нейтронов* — тяжелых частиц, не несущих электрического заряда.

Как протон, так и нейтрон имеют массу приблизительно в 2000 раз больше, чем электрон. Таким образом, вклад электронов в общую массу атома чрезвычайно мал.

Число протонов в атомном ядре определяет общий положительный заряд ядра и тем самым число электронов, необходимое для образования нейтрального атома. Число протонов, или, что то же, атомный номер элемента, определяет химическое поведение атома. Именно величина положительного заряда ядра является той принципиальной характеристикой, по которой различаются атомы элементов в периодической системе. Число нейтронов в атомном ядре не играет столь значительной роли. На химическое поведение атома нейтроны оказывают несуществен-

Таблица 1.1. Строение некоторых природных изотопов

Название	Символ	Атом- ный номер	Ядро		Число элект- ронов	Приблиз- тельная от- носительная атомная масса	Природное содержа- ние, %
			число прото- нов	число нейтро- нов			
Водород ^a	¹ H	1	1	0	1	1	99,98
протий							
дейтерий	² H(D)	1	1	1	1	2	0,02
третий	³ H(T) ^b	1	1	2	1	3	
Гелий	³ He	2	2	1	2	3	1,3 · 10 ⁻⁴
	⁴ He	2	2	2	2	4	99,99
Литий	⁶ Li	3	3	3	3	6	7,3
	⁷ Li	3	3	4	3	7	92,7
Натрий	²³ Na	11	11	12	11	23	100
Калий	³⁹ K	19	19	20	19	39	93,3
	⁴⁰ K ^b	19	19	21	19	40	0,01
	⁴¹ K	19	19	22	19	41	6,7
Фтор	¹⁹ F	9	9	10	9	19	100
Хлор	³⁵ Cl	17	17	18	17	35	75,4
	³⁷ Cl	17	17	20	17	37	24,6
Бром	⁷⁹ Br	35	35	44	35	79	50,5
	⁸¹ Br	35	35	46	35	81	49,5
Углерод	¹² C	6	6	6	6	12	98,9
	¹³ C	6	6	7	6	13	1,1
	¹⁴ C ^b	6	6	8	6	14	2 · 10 ⁻¹⁰
Азот	¹⁴ N	7	7	7	7	14	99,6
	¹⁵ N	7	7	8	7	15	0,4
Кислород	¹⁶ O	8	8	8	8	16	99,76
	¹⁷ O	8	8	9	8	17	0,04
	¹⁸ O	8	8	10	8	18	0,2

^a Изотопы водорода имеют собственные исторически сложившиеся названия.^b Радиоактивный изотоп.

ное влияние, поэтому их можно рассматривать как дополнительную информацию при исследовании строения атомного ядра. В силу вышесказанного атомы элемента с одним и тем же порядковым номером (N) могут иметь различное строение. Атомные ядра с одинаковым числом N протонов в ядре и электронов в окружающей оболочке могут содержать m , $m+1$, $m+2$ и т. д. нейтронов. При этом возрастает количество химически неразличимых атомов, отличающихся друг от друга только относительной атомной массой*. Такие атомы, имеющие одинаковый заряд ядра, но разное число ядерных нейтронов, называются *изотопами*. Многие из встречающихся в природе химических элементов состоят более чем из одного изотопа (табл. 1.1), хотя некоторые,

* Называемой ранее атомным весом.

такие, как фтор и натрий, распространены в природе в виде одного изотопа*. При обозначении изотопов символами элементов (табл. 1.1) вверху слева от химического знака проставляется цифра, соответствующая массе ядра (т. е. числу протонов и нейтронов).

Практически определяемая величина относительной атомной массы элемента — это среднее значение, обусловленное распространенностью в природе изотопов (например, хлор состоит из приблизительно 75% изотопа ^{35}Cl и 25% изотопа ^{37}Cl , относительная атомная масса хлора — 35,5; аналогично бром состоит из приблизительно равных количеств изотопов ^{79}Br и ^{81}Br , относительная атомная масса брома 80).

Электроны находятся в сравнительно большом пространстве вокруг атомного ядра. Довольно часто для наглядности электроны представляют крошечными сферическими телами, движущимися по концентрическим траекториям. Эта концепция совершенно неверна и может ввести в заблуждение, так как предполагает точное определение положения электрона в пространстве в любой момент времени. На самом деле все, чего удастся достичь, — это оценить вероятность нахождения электрона в какой-либо части пространства.

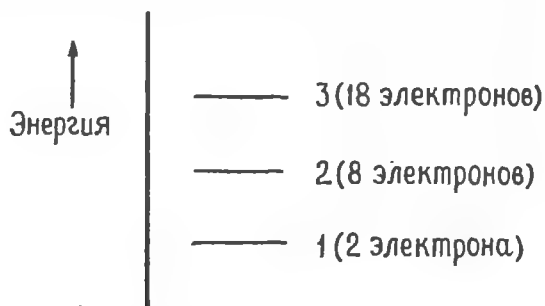
В многоэлектронных атомах не все электроны эквивалентны. Прежде всего их можно разделить на группы, называемые *уровнями (оболочками)* и сильно различающиеся по энергии. Каждый уровень в состоянии вместить различное, строго определенное число электронов. Уровни обычно обозначаются квантовым числом 1, 2, 3 и т. д.**; причем уровень с квантовым числом 1 обладает самой низкой энергией, уровень с квантовым числом 2 — чуть большей энергией и т. д. Многоэлектронный атом можно построить, взяв ядро и заполняя вакантные оболочки электронами из бесконечности (где их энергия равна нулю) приблизительно в таком порядке, в каком заполняется набор выдвижных ящиков, начиная с нижнего. Первые два электрона размещаются на оболочке с самой низкой энергией ($n=1$), тем самым занимая ее целиком. Далее заполняется вторая оболочка (8 электронов), третья оболочка (18 электронов) и т. д. до тех пор, пока будет добавлено столько электронов, сколько необходимо, чтобы сделать атом электронейтральным.

Как уже было сказано, первое различие между электронами, находящимися в атоме, связано с тем, что они могут быть расположены на разных уровнях. Но даже в пределах этих уровней электроны не являются эквивалентными, так как уровень в свою очередь делится на *орбитали*, каждая из которых

* Известны радиоактивные изотопы, полученные искусственным путем.

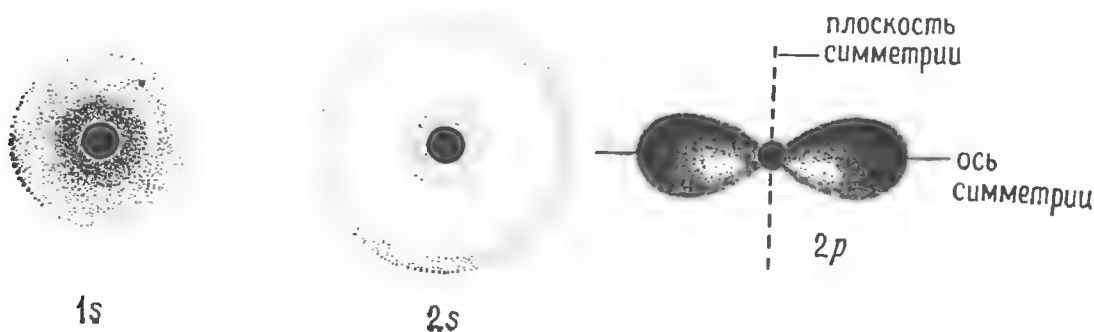
** Иногда обозначаются K , L , M , где $K \equiv 1$, $L \equiv 2$ и т. д.

заполняется только двумя электронами и отличается от другой орбитали этого же уровня своей геометрией. Орбиталью можно назвать математически определенную часть пространства, где вероятность нахождения электрона наибольшая.



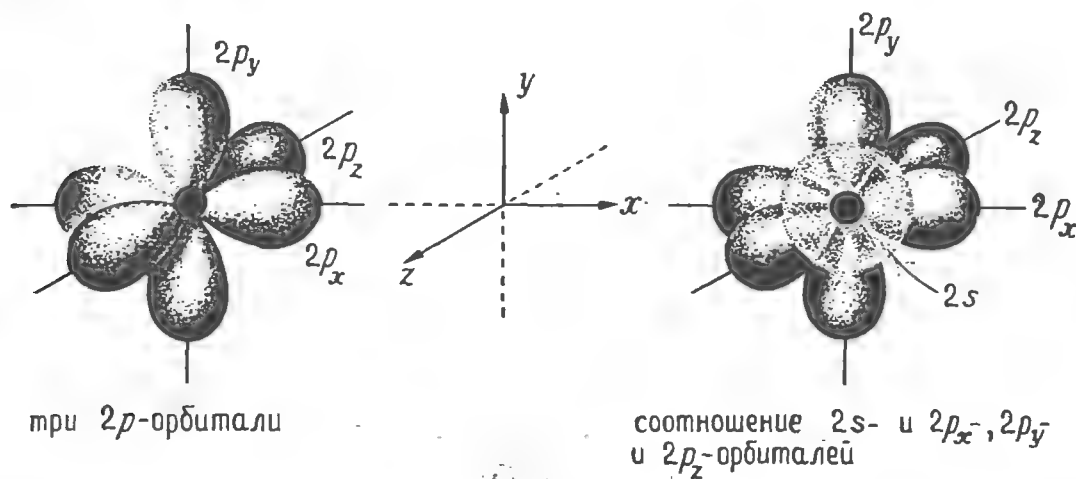
Сечения *s*- и *p*-орбиталей. Вероятность нахождения электрона на орбитали максимальна в наиболее заштрихованной области, с малой вероятностью электрон может находиться и вне этих зон.

Для нас представляют интерес атомные орбитали только первых двух уровней (т. е. первых десяти элементов периодической системы). Это два типа орбиталей, обозначаемые символами *s* и *p*. *s*-Орбиталь имеет сферическую симметрию относительно ядра, а *p*-орбиталь симметрична относительно проходящих через ядро оси и перпендикулярной к ней плоскости. Орбитали обычно обозначаются цифрой, соответствующей номеру оболочки, и буквой, указывающей на тип атомной орбитали, например *2s*, *2p*.



Схематическое изображение распределения электронов на первых трех энергетических уровнях в атоме.

В атомах водорода и гелия электроны находятся на *1s*-орбитали, которая является единственно возможной на первом уровне, и только она ответственна за образование химических связей. При построении атомов элементов от лития до неона (атомные номера 3—10) первоначально заполняется первый уровень, а затем — вакантные орбитали второй оболочки. В распоряже-



нии второго уровня имеются четыре орбитали: одна s и три p . p -Орбитали отличаются друг от друга только ориентацией своих осей симметрии, расположенных взаимно перпендикулярно (см. приведенную ниже схему), эти орбитали обозначаются подстрочным индексом: p_x , p_y и p_z .

Вследствие незначительного различия между энергиями $2s$ - и $2p$ -орбиталей первой заполняется $2s$ -орбиталь, а затем — все $2p$ -орбитали (табл. 1.2). Второй малый период заканчивается неоном, у которого полностью заполнены все орбитали второго уровня.

1.2. Строение молекул

Образование химического соединения из элементов происходит при соединении атомов в группы (*молекулы*), структура которых индивидуальна для каждого вещества. Остановимся на не-

Таблица 1.2. Электронное строение атомов первого и второго периодов

Атом	Символ	Число электронов на орбитали				
		$1s$	$2s$	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$
Водород	H	1				
Гелий	He	2				
Литий	Li	2	1			
Бериллий	Be	2	2			
Бор	B	2	2	1		
Углерод	C	2	2	1	1	
Азот	N	2	2	1	1	1
Кислород	O	2	2	2	1	1
Фтор	F	2	2	2	2	1
Неон	Ne	2	2	2	2	2

которых аспектах образования молекул и их строения.

Валентность — это связывающая сила элемента, оцениваемая числом атомов водорода (или его эквивалентов), с которыми атом элемента может соединиться с образованием устойчивых молекул. Хорошо известно, что валентность элемента определяется его положением в периодической системе. Атом с незаполненной внешней оболочкой стремится достичь электронной структуры «инертного газа», т. е. заполнить свой внешний уровень. Существуют две принципиальные возможности достижения этого устойчивого состояния: *электровалентность* приводит к потере или приобретению атомом электронов, в результате чего образуются заряженные частицы (*ионы*) с завершенными внешними оболочками; при *ковалентности* электронная структура атома становится эквивалентной электронной конфигурации инертного газа за счет обобществления электронов.

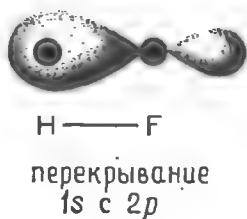
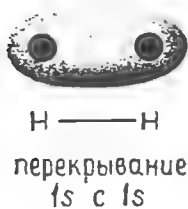
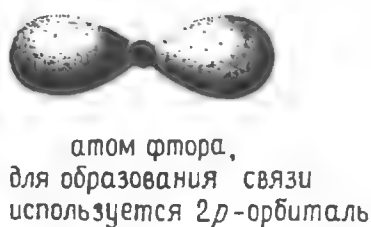
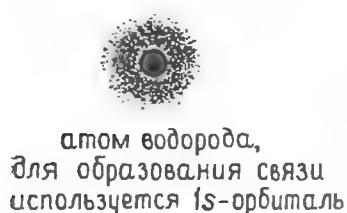
Электровалентность проявляется чаще всего в соединениях, содержащих элементы I, II, VI и VII групп, поскольку здесь для достижения заполненной оболочки необходимо отдать или принять не более двух электронов. Для отрыва от катиона (или присоединения к аниону) большего числа электронов требуется дополнительная затрата энергии, именно поэтому истинные частицы типа Al^{3+} или N^{3-} встречаются крайне редко. Ковалентность, которая избегает образования таких высокозаряженных частиц, встречается главным образом в соединениях, содержащих элементы центральных групп (III—V) периодической системы. Получить при нормальных условиях ионы C^{4+} или C^{4-} невозможно. Это приводит к принципиальному выводу: органическая химия — это химия соединений углерода, являющихся практически всегда ковалентно построенными молекулами.

Чаще всего под ковалентностью подразумевают химическую связь, образованную за счет обобществления двух электронов, каждый из которых предоставляется разными атомами. Однако возможна ситуация, при которой ковалентная связь реализуется за счет обобществления пары электронов, принадлежащих одному и тому же атому. В таких случаях говорят о проявлении *координационной валентности* и используют обозначения $A \rightarrow B$, предполагая при этом, что атом A отдает оба электрона. По своим свойствам координационная связь абсолютно идентична обычной ковалентной связи. Исключение составляет только такой тип координационной связи, образование которой сопровождается разделением зарядов. Этот процесс можно представить следующими двумя стадиями: передача одного электрона от A: к B с образованием A^+ и B^- и обобществление по одному электрону от $A^+ \cdot$ и $B^+ \cdot$ с образованием ковалентной связи.

Образовавшуюся *семиполярную связь* удобнее изображать следующим образом: $A^+ \cdot \text{---} B^- \cdot$; при таком обозначении подчер-

живается как истинно ковалентный характер связи, так и существующее разделение зарядов между атомами.

Образование связей. Теперь можно обсудить способы образования ковалентных связей и установить, какие характерные особенности молекул в результате этого формируются. Образование ковалентных связей за счет обобществления электронов является результатом перекрывания и взаимодействия частично заполненных атомных орбиталей. Возникающие при этом *молекулярные орбитали* (связи) могут быть адекватно представлены в виде простой суммы геометрических характеристик индивидуальных атомных орбиталей. На схеме, приведенной ниже, изображены молекулярные орбитали (ковалентные связи) между атомами водорода и фтора в молекулах H_2 , F_2 и HF . Обозначе-

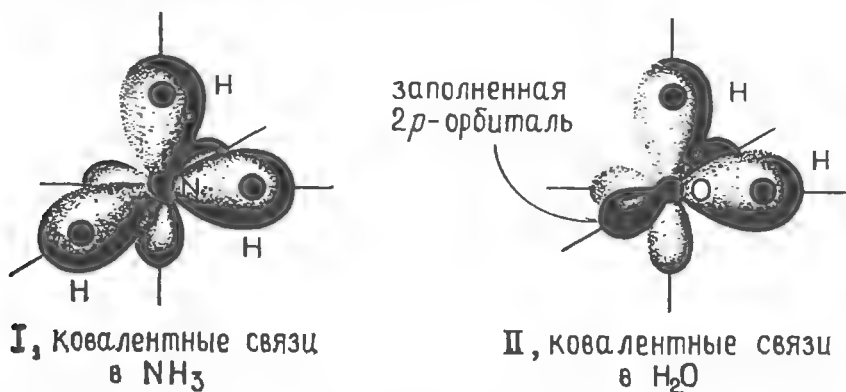


ны только орбитали, участвующие в связывании атомов; полная картина должна была бы дополнительно включать заполненные орбитали первого и второго уровней атома фтора. Семиполярная связь образуется при точно таком же взаимодействии свободной и занятой атомных орбиталей. В представленных на схемах ковалентных связях электроны сосредоточены преимущественно в области пространства, заключенной между двумя ядрами. Такие связи называются σ -связями (греч. «сигма»). Следует отметить, что молекулярные орбитали σ -связей простираются за пределы связанных ядер. Это означает, что существует ограниченная вероятность нахождения электронов вне межъядерной зоны.

Трехмерная структура молекул. Одна из особенностей многоатомных молекул состоит в том, что они характеризуются определенным пространственным строением, в котором зафиксировано относительное расположение в пространстве ковалентно связанных атомов. Как уже было сказано, связь между атомами образуется в результате взаимодействия атомных орбиталей.

Поскольку атомная орбиталь имеет строгую направленность в пространстве, то наиболее прочная связь образуется при определенном расположении взаимодействующих атомов; именно в этом случае будет достигаться наиболее полное перекрывание орбиталей. Любое искажение молекулы за счет смещения атомов от этого наиболее выгодного положения уменьшает эффективность перекрывания орбиталей, что приводит в конечном счете к ослаблению связи. Только приняв во внимание относительную ориентацию в пространстве $2p$ -орбиталей, мы можем грубо предсказать геометрию некоторых простых молекул.

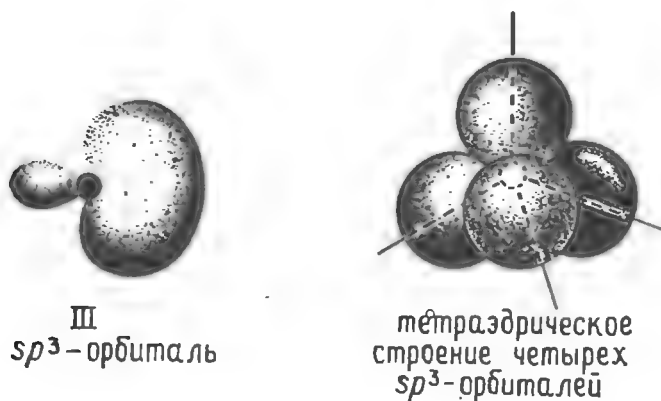
В таких молекулах, как NH_3 (I) или H_2O (II), связи N—H или O—H образуются за счет перекрывания $1s$ -орбитали водорода и $2p$ -орбитали азота или кислорода. Как было показано выше, три $2p$ -орбитали взаимно перпендикулярны. Исходя из этого, можно ожидать, что все три N—H- или две O—H-связи должны быть направлены под прямыми углами друг к другу. Приблизительно так оно и есть: $\angle \text{H—N—H} = 107^\circ$, $\angle \text{H—O—H} = 104^\circ$. Наблюдаемое отклонение от 90° обусловлено, по-видимому, взаимным отталкиванием положительно заряженных ядер водорода. В H_2S , где связи H—S образуются за счет $3p$ -орбиталей (по геометрии сходных с $2p$), атомы водорода находятся дальше друг от друга из-за большего размера атома серы, взаимное отталкивание между соседними водородными ядрами меньше и, как следствие, $\angle \text{H—S—H} = 93^\circ$.



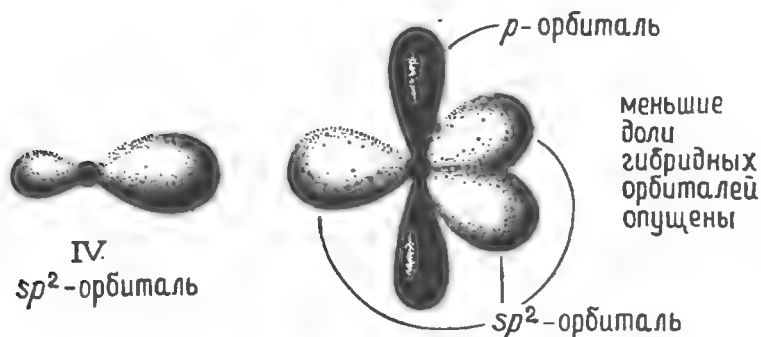
Гибридизация орбиталей. Как уже было показано, в соединениях трехвалентного азота, двухвалентного кислорода и одновалентного фтора для образования ковалентных связей могут быть задействованы p -орбитали. Существование соединений четырехвалентного углерода или азота не удастся адекватно объяснить, формально используя для образования четвертой связи $2s$ -орбиталь. Как уже не раз говорилось, наиболее подходящие орбитали для образования связей — те, геометрия которых обеспечивает максимальное перекрывание, как, например, p -орбиталь; s -орбиталь со сферической симметрией оказывается менее подходящей. Для четырехвалентных атомов может быть найдено

компромиссное решение. Взаимодействие s - и p -орбиталей дает набор *гибридных орбиталей*, геометрические свойства которых несколько менее выгодны, чем чистых p -орбиталей, но намного лучше, чем s -орбиталей. Существуют три различных типа гибридизации, но в каждом частном случае выбирается тот способ, который приводит к самой низкой общей энергии (т. е. самому сильному связыванию).

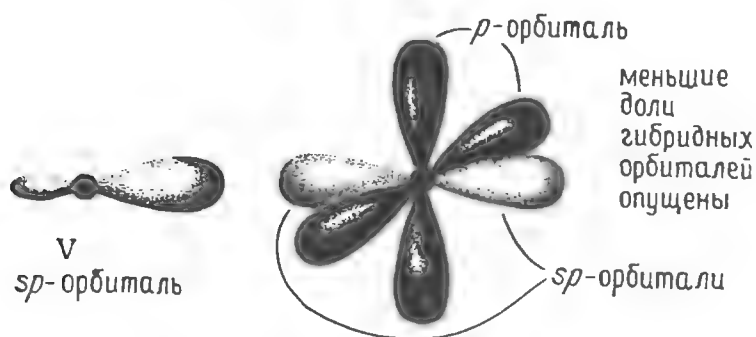
1. Все четыре атомные орбитали могут взаимодействовать, давая 4 идентичные гибридные орбитали, обозначаемые sp^3 (образованы смешиванием одной s - и трех p -орбиталей). Четыре sp^3 -орбитали имеют геометрию, изображенную на схеме III, и располагаются вокруг ядра в соответствии с тетраэдрической симметрией:



2. Взаимодействуют одна s - и две p -орбитали, образуя три sp^2 -орбитали. Гибридные орбитали располагаются симметрично в плоскости, перпендикулярной неиспользованной p -орбитали (IV).



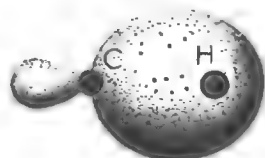
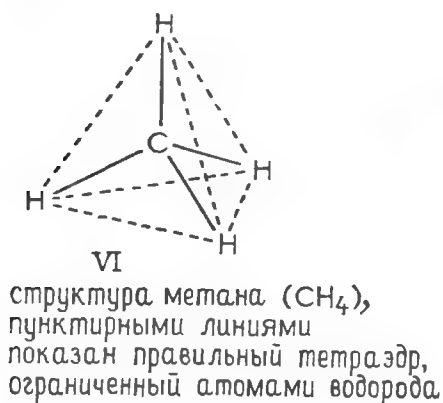
3. Взаимодействуют одна s - и одна p -орбиталь, давая две sp -орбитали. Гибридные орбитали располагаются линейно и перпендикулярно двум оставшимся p -орбиталям (V).



1.2.1. Распространенность гибридных орбиталей

sp^3 -Орбитали. Когда элемент второго периода периодической системы образует соединение, в котором он связан с четырьмя соседними атомами простыми связями, то для образования этих связей используются sp^3 -гибридные орбитали. Тетраэдрическая симметрия sp^3 -орбиталей относительно ядра означает тетраэдрическое расположение связей. Установлено, что все частицы типа

AX_4 (например, BF_4^- , CH_4 , CCl_4 , $\overset{+}{N}H_4$) имеют структуру, в которой атомы X расположены в вершинах правильного тетраэдра с атомом A в центре и все углы $X-A-X$ приблизительно равны $109,5^\circ$ (VI).

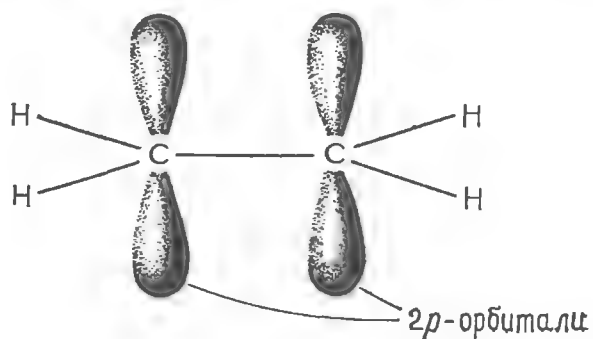
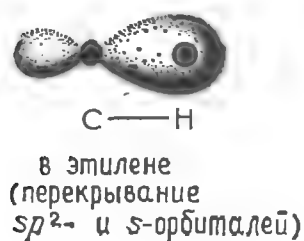


геометрия молекулярной
орбитали связи C—H
метана

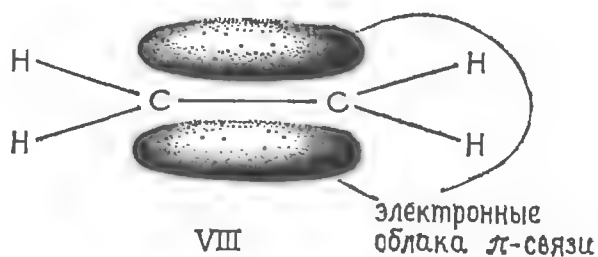
sp^2 -Орбитали. Эти орбитали используются только при образовании молекул, содержащих двойные связи. В молекуле этилена $CH_2=CH_2$ две связи, соединяющие атомы углерода, не идентичны и способы их образования различны. Атомы углерода имеют по три гибридные sp^2 -орбитали и по одной неиспользованной p -орбитали. Структура простых связей в этилене построена из σ -связей (см. выше), образованных при перекрывании sp^2 -орбиталей углерода и s -орбиталей водорода (молекулярные орбитали σ -связей изображены отдельно, но в общей схеме VII они для удобства представлены традиционными прямыми линиями). Оставшиеся на соседних углеродных атомах две

p -орбитали могут перекрываться, давая еще одну молекулярную орбиталь (связь), которая состоит из двух диффузных электронных облаков, лежащих по разные стороны от оси $C-C$ (VIII). Электроны в этой связи находятся вне межъядерного пространства связанных атомов углерода. Такая связь называется π -связью (греч. «пи»). Все двойные связи, образуемые элементами второго периода периодической системы (например, $C=O$, $C=C$, $N=N$), строятся подобным образом.

Геометрия молекул, содержащих двойные связи, определяется двумя факторами. Во-первых, плоское расположение sp^2 -орбиталей вокруг ядра требует, чтобы центральный атом и его три заместителя были копланарны и угол между связями составлял 120° . Во-вторых, для более эффективного перекрывания p -орбиталей соседних атомов они должны располагаться в пространстве линейно и параллельно. Это означает, что все sp^2 -орбитали двух двоевязанных атомов, а также все их заместители



VII



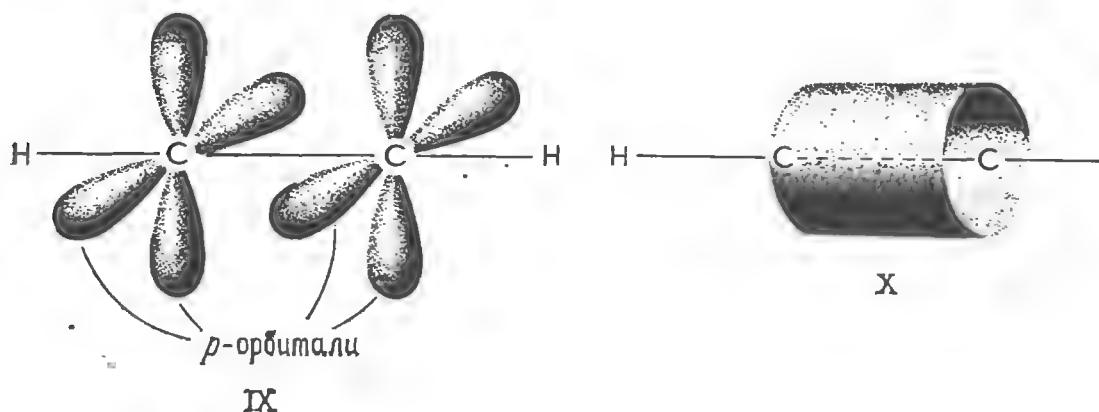
VIII

должны находиться в одной плоскости. Во многих случаях этот вывод подтверждается с помощью физических методов. Так, например, доказано, что в этилене все шесть атомов лежат в одной плоскости.

sp -Орбитали. Эти орбитали используются главным образом в тех молекулах, где атомы соединены тройными связями. В ацетилене $H-C\equiv C-H$ центральная σ -связь скелета построена sp -орбиталями углерода и s -орбиталями водорода аналогично тому, как это было описано выше для молекулы этилена. Оставшиеся пары p -орбиталей углеродных атомов (IX) могут взаимно

перекрываться, давая две π -связи, которые вместе образуют цилиндрическое электронное облако, окружающее ось С—С (X). Во всех случаях, когда атомы второго периода соединяются друг с другом тройными связями (например, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{N}\equiv\text{N}$), молекулярные орбитали строятся подобным образом. Линейное расположение sp -орбиталей вокруг ядер означает, что два троесвязанных атома и их заместители лежат на одной прямой так, как это установлено в случае ацетилена и HCN .

Сопряжение. Уже упоминалось, что электроны σ -связи сосредоточены преимущественно в области, заключенной между ядрами связанных атомов. Электроны π -связи сравнительно менее прочно удерживаются около ядер, и электронные облака π -связи поэтому в большей степени диффузны и иногда могут вступать во взаимодействие с электронными облаками соседних π -связей. Этот эффект имеет особое значение для молекул, которые представляют собой цепь атомов, соединенных попеременно простой и двойной связями.

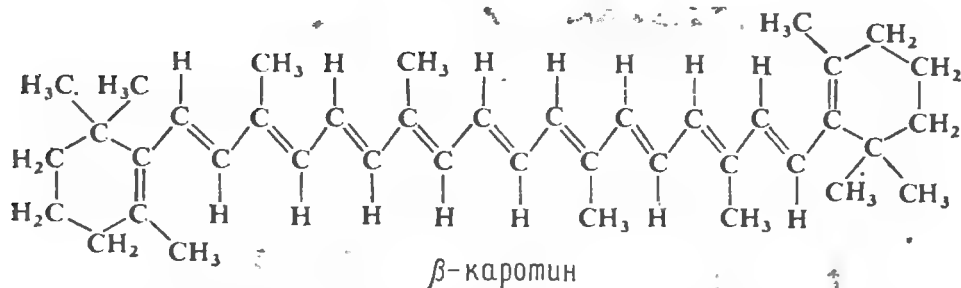
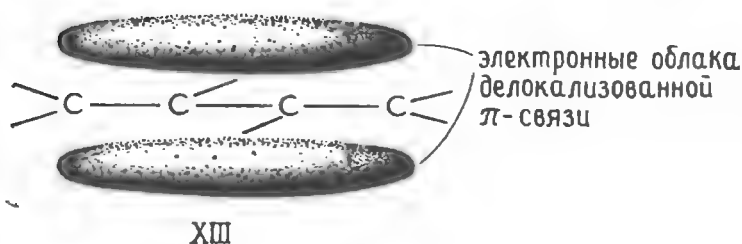
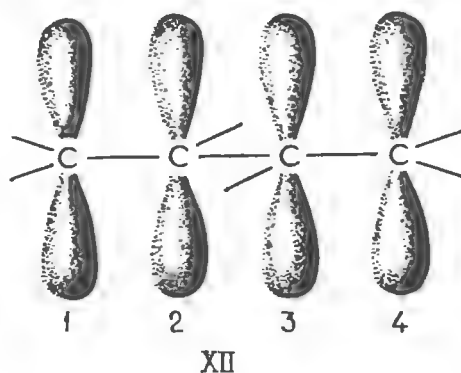
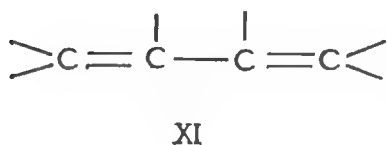


Рассмотрим молекулу бутадиена $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, в углеродном скелете которого попеременно чередуются простая и двойная связь. Во всех последующих рассуждениях связи С—Н не будут рассматриваться. Основной скелет молекулы бутадиена (XI) можно изобразить схемой XII, в которой каждый атом углерода связан с соседними группами σ -связями, образованными за счет перекрывания атомных sp^2 -орбиталей. У каждого атома углерода остается одна свободная p -орбиталь, содержащая один электрон. Для образования двух двойных связей в обычном представлении должны перекрываться p -орбитали атомов углерода в положениях 1 и 2 (С-1 и С-2) и аналогичным образом — p -орбитали атомов углерода в положениях 3 и 4 (С-3 и С-4). Однако p -орбиталь С-2 оказывается в равной степени близка к p -орбиталям как С-1, так и С-3 и взаимодействие может осуществляться в обоих направлениях. В результате такого пространственного расположения наблюдается взаимодей-

ствие всех четырех *p*-орбиталей, приводящее к образованию двух молекулярных орбиталей, протянувшихся вдоль всей цепи из четырех атомов углерода. Каждая из этих молекулярных орбиталей (π -связей) содержит два электрона, и одна из них (XIII) схематично изображена ниже.

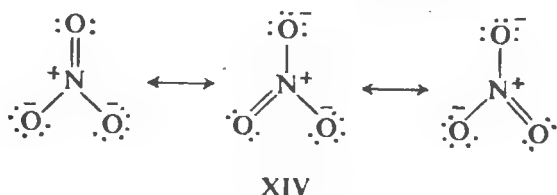
Чередующаяся последовательность простой и двойной связей, подобная только что рассмотренной, называется сопряженной. В сопряженной системе всегда образуются растянутые (делокализованные) молекулярные орбитали, в которых электроны могут свободно передвигаться по всей длине ненасыщенной цепи. В β -каротине, одном из красящих веществ моркови, подобные молекулярные орбитали распространены на 22 углеродных ядра, и именно эти орбитали определяют цвет вещества.

Если двойные связи отделены друг от друга двумя и более простыми связями, например $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, то π -связи в такой молекуле расположены слишком далеко, чтобы вступать во взаимодействие, и не могут образовать общие молекулярные орбитали.



Резонанс. Простые общепринятые структурные формулы не всегда удачно отражают реальную структуру соединения с при-

сущими ему свойствами. В таких случаях более точным описанием соединения является нечто среднее между несколькими традиционными структурными формулами. В качестве простого примера приведем нитрат-анион, который можно изобразить следующими тремя способами:



В соответствии с обычными правилами валентности один из атомов кислорода должен присоединяться к атому азота двойной связью, один — семиполярной (координационной) связью и один (несущий отрицательный заряд) — простой ковалентной связью. Существуют три различных способа выполнения этих требований, отличающиеся друг от друга лишь тем, какой из трех атомов кислорода является в нитрат-анионе двоевязанным (два других атома кислорода неразличимы в соответствии со строением семиполярной связи). Однако это предположение оказывается неверным. С помощью рентгеноструктурного анализа нитратов установлено, что длина всех трех связей N—O одинакова и, следовательно, они должны иметь идентичное электронное строение. С этой точки зрения можно говорить лишь о том, что истинная структура нитрат-аниона есть нечто среднее между тремя приведенными выше обычными структурными формулами. Таким образом, нитрат-ион является *резонансным гибридом* (=средним) трех *канонических структур* (общепринятых структурных формул). Для обозначения резонанса между каноническими структурами (которые могут отличаться только распределением электронов) используется двусторонняя стрелка, как показано на схеме XIV. Частицы, которые нельзя адекватно изобразить обычными структурными формулами, называются *мезомерными* (например, нитрат-ион — мезомерный анион).

Часто используемая для иллюстрации концепции резонанса аналогия с маятником создала довольно распространенное ложное представление о том, что резонанс — это быстрое чередование ряда крайних структур. Существенно более удачная аналогия — это приоткрытая дверь, которая находится неподвижно в промежуточном положении и имеет в известной степени свойства открытой и полностью закрытой двери (но не быстро качающейся между крайними положениями).

Форма сложных молекул. Выше было показано, что сравнительно простые молекулы имеют особую форму, обусловленную

геометрией орбиталей, участвующих в образовании связей. В больших и сложных молекулах суммарный эффект взаимодействия по многим положениям атомных орбиталей различной конфигурации приводит к возникновению сложной трехмерной структуры молекулы. Пространственное строение молекулы может оказать существенное влияние на химические реакции и биологические свойства исследуемых соединений. Детальное рассмотрение различных аспектов трехмерной структуры молекул, «стереохимия», будет проведено позже, но уже вскоре при изучении даже довольно простых веществ и их реакций надо будет учитывать пространственное строение молекул.

Задачи

1. Из данных, приведенных в табл. 1.1, рассчитайте «практическую» относительную атомную массу лития.
2. В третьем периоде периодической системы (Na—Ar) заполняются $3s$ - и $3p$ -орбитали. Напишите электронную конфигурацию Mg, Si, S, Cl, Ar.
3. Распределите все электроны, принимающие участие в образовании связей уксусного альдегида ($\text{CH}_3\text{—CH=O}$), по их атомным или молекулярным орбиталям. С помощью диаграмм оцените пространственный вклад электронов, находящихся во владении более чем одного ядра.
4. Аллен имеет структуру $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CH}_2$, в которой все три углеродных атома лежат на одной прямой. Какова гибридизация центрального атома? Учитывая плоское строение этилена ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), что можно сказать о геометрическом расположении двух групп CH_2 в аллене?
5. Изобразите канонические структуры для карбонат-аниона $(\text{CO}_3)^{2-}$, бикарбонат-аниона (HCO_3^-) и нитрит-аниона (NO_2^-) .

Реакции и реагенты

Взаимосвязь между строением исходных веществ и продуктов химических реакций уже давно известна химикам-органикам. Но только сравнительно недавно стало развиваться представление о механизмах химических превращений. Понимание того, каким образом осуществляются реакции и какие факторы определяют их направление, — наиболее важное достижение в органической химии, имеющее большое значение и для биологии. Хотя химия живой клетки иногда существенно отличается от обычной лабораторной реакции, нет никаких оснований считать, что типы реакций и факторы, влияющие на их протекание, различны для органической химии и биологии. Биохимики уже разгадали многие важные составляющие сложной картины процессов происходящих в клетке, и обнаруженные ими закономерности в целом хорошо согласуются с обычной реакционной способностью функциональных групп.

Органическая химия — химия соединений углерода — почти исключительно посвящена изучению ковалентно построенных молекул (разд. 1.2). Отсюда следует, что органические реакции сводятся к образованию и разрыву ковалентных связей, а также к перемещению связанных электронов. Для того чтобы понять причину протекания реакции в определенном направлении, необходимо изучить факторы, влияющие на вклад электронов в ковалентные связи, а также на их способность к образованию новых связей.

Электроотрицательность. Электроотрицательность элемента — это мера способности атома элемента приобретать электрон с образованием аниона, иными словами, легкость, с которой протекает реакция $A + e \rightarrow A^-$. Считается, что в периодической системе электроотрицательность возрастает слева направо в периоде и уменьшается сверху вниз в группе, поэтому наиболее электроотрицательные элементы находятся в верхнем правом углу таблицы (O, F, Cl), а наименее электроотрицательные (т. е. наиболее электроположительные) — в нижнем левом углу (Ba, Cs, Rb). Ниже приведен качественный ряд относительной электроотрицательности некоторых распространенных элементов:

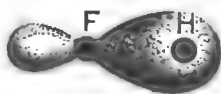
$F > O > Cl, N > Br > I, S, C > P, H > B > Mg > Li > Na$

Следует отметить, что молекулярное окружение атома может влиять на его электроотрицательность, но в ограниченной степени.

Индуктивный эффект. При рассмотрении вклада электронов в простую ковалентную связь, образованную двумя атомами, можно видеть, что распределение электронов не всегда эквивалентно. В симметричной молекуле $A-A$ (например, H_2 , Cl_2 , $HO-OH$) два ядра, содержащие соседние связывающие электроны, неразличимы, и в отсутствие каких-либо экстремальных факторов распределение электронной плотности будет симметрично (т. е. электроны поделены равномерно). Если, однако, рассматривать молекулу $A-X$, где A и X — различные элементы (например, HF , ICl), то здесь, естественно, и ядра будут различны. Кроме того, атомы A и X могут сильно отличаться по своей электроотрицательности. В таких условиях вклад электронов в ковалентную связь будет асимметричен (т. е. неэквивалентное распределение) и электронная плотность сместится к более электроотрицательному элементу. Подобное электронное смещение, приводящее в крайних ситуациях к образованию ионов, во многих ковалентных связях вызывает лишь слабую *поляризацию* связи, обозначаемую



(не путать с $A \rightarrow X$) или $A^{\delta+}-X^{\delta-}$, где X — более электроотрицательный атом, а $\delta+$ и $\delta-$ означают частичные электрические заряды, возникшие на атомах в результате поляризации связи. Поляризованная связь может рассматриваться как резонансный гибрид чисто ковалентной связи с симметричным распределением электронной плотности и чисто ионной связи A^+X^- , где оба электрона полностью перешли к более электроотрицательному атому. На молекулярно-орбитальной картине, которая является дополнением к резонансному описанию, место повышенной электронной плотности указывается более интенсивной штриховкой. На схеме изображена молекула фтороводорода (I):



I

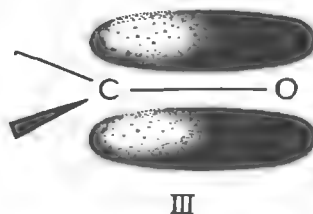
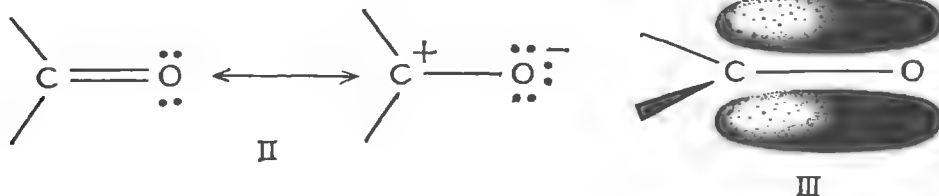
В ненамного более сложной молекуле, такой, например, как $A-A-X$, распределение электронной плотности в связи $A-A$ уже не будет симметричным, поскольку поляризация связи $A-X$ наводит частичный положительный заряд на центральном атоме, т. е. $A-A^{\delta+}-X^{\delta-}$. Этот заряд делает центральный атом молекулы чуть более электроотрицательным, чем его левый за-

меститель, что вызывает в свою очередь незначительное перемещение электронной плотности и в этой связи, т. е.

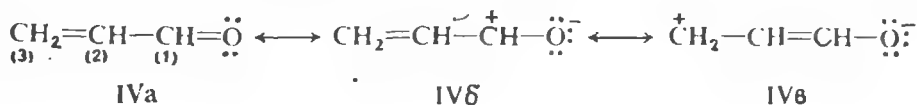


Такая передача поляризации соседним связям называется *индуктивным эффектом*. Вследствие того что электроны σ -связей в значительной степени локализованы (разд. 1.2), индуктивный эффект в цепи односвязанных атомов на самом деле очень быстро затухает.

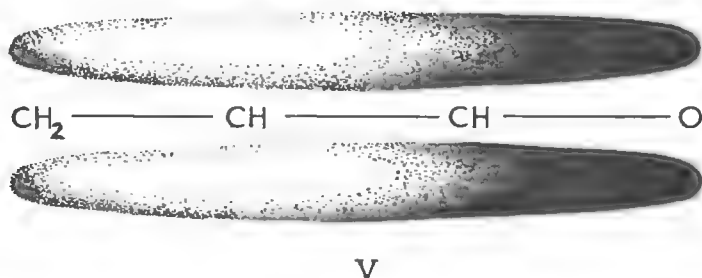
Мезомерный эффект, или эффект сопряжения. Влияние относительной электроотрицательности элемента на перераспределение электронной плотности в двойной связи сходно с тем, что было рассмотрено выше для случая простой связи. Отличием является лишь значительно бóльшая склонность к поляризации диффузного электронного облака π -связи по сравнению с σ -связью. В карбонильной группе >C=O поляризацию двойной связи можно изобразить либо как резонанс между двумя крайними структурами, показанными на схеме II, либо с помощью молекулярных орбиталей с асимметричным распределением электронной плотности (III). Поляризация σ -связей в этих обстоятельствах незначительна, и ею можно пренебречь.



Поляризация π -связи отличается от поляризации σ -связи не только по величине, но и по способности передавать это влияние на расстояние. Взаимодействие соседних двойных углерод-углеродных связей в сопряженной системе было описано в разд. 1.2.1. Если в такую сопряженную систему ввести электроотрицательный атом, то это вызовет значительное перемещение электронной плотности вдоль всей сопряженной цепи двойных связей. В случае пропеналя $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{O}$ его молекулу можно изобразить общепринятой формулой IVa, но, учитывая значительную электроотрицательность атома кислорода, более корректное описание строения молекулы даст резонансный метод, представляющий пропеналь как гибрид трех канонических структур (IVa, IVб и IVв).



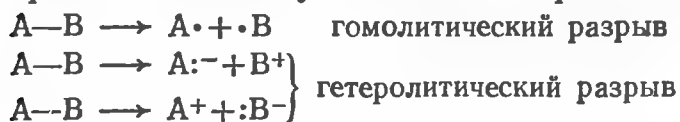
Вклад структуры IVb должен быть также принят во внимание, так как частичный положительный заряд на первом углеродном атоме будет вызывать значительную поляризацию электронных облаков соседней π -связи. Молекулярно-орбитальная картина этой системы представляет собой несимметричное распределение электронов в растянутых молекулярных орбиталях сопряженной системы (одна из орбиталей изображена на схеме V). Передача электронного смещения в системах сопряженных двойных связей называется *мезомерным эффектом* (или *эффектом сопряжения*). Его отличие от индуктивного эффекта состоит в большей поляризации π -связи по сравнению с σ -связью, а также значительно большим расстоянием, на которое эта поляризация может быть передана.



2.1. Разрыв и образование ковалентных связей

Почти все реакции в органической химии сопровождаются разрывом или образованием ковалентных связей. Умение хорошо разобраться в том, каким образом могут осуществляться эти процессы, является основой для понимания механизмов реакций. Если два атома связаны ковалентной связью, например A—B, и во время реакции эта связь рвется, то имеются три возможных пути осуществления этого процесса, отличающихся друг от друга судьбой электронов, связывающих атомы A и B.

Гомолитическое расщепление — это разрыв ковалентной связи, при котором каждый из первоначально связанных атомов сохраняет один из обобществленных электронов. Каждая из образовавшихся частиц имеет разрозненный «неспаренный» электрон, но не несет электрического заряда. Такие частицы называются *радикалами**. *Гетеролитическое расщепление* — это разрыв ковалентной связи, при котором оба связывающих электрона остаются у одного из первоначально связанных атомов.



* Подобные частицы ранее назывались «свободные радикалы», в настоящее время этот термин устарел. Понятие «радикал» сегодня употребляется для частиц с неспаренными электронами и, как правило, не применяется для обозначения дискретной группы атомов в молекуле.

Этот процесс, сопровождающийся образованием электрически заряженных частиц, может осуществляться двумя путями, как показано на приведенной выше схеме. Ясно, что, если В — существенно более электроотрицательный элемент, чем А, более вероятен последний путь гетеролитического расщепления связи.

Образование ковалентных связей происходит при протекании химических реакций, обратных только что описанным. Хотя органическая химия изучает превращения, которые включают более сложные процессы, огромное множество реакций можно объяснить с использованием этих простых перемещений электронов. При графическом изображении механизмов реакций удобно пользоваться символическими обозначениями, показывающими направление движения электронов. В настоящей книге применяются только два таких символа — это изогнутые стрелки



которые обозначают перемещение одного или двух электронов соответственно:



При использовании этих стрелок нужно твердо помнить, что начало и конец стрелки четко определяют направление и место перемещения электронов. Например, реакцию аммиака с хлороводородом можно изобразить следующим образом:



Свободная электронная пара атома азота является донором для образования связи с атомом водорода. Одновременно происходит перенос электронов из связи Н—Сl атому хлора.

Типы реагентов. В последующих главах будут детально разобраны механизмы некоторых реакций. В настоящем разделе целесообразно провести классификацию реагентов в соответствии с методами образования и разрыва связей, описанными выше. Следуя этому принципу, надо выделить три группы реагентов.

Радикалы — частицы с нечетным числом электронов. Обычно они очень реакционноспособны и атакуют молекулы по месту с высокой электронной плотностью. Атомы водорода и хлора — простые примеры радикалов.

Электрофильные реагенты — частицы с дефицитом электронов, например вакантная атомная орбиталь, иногда несущая положительный заряд. Эти реагенты атакуют места с высокой

Таблица 2.1. Типы промежуточных частиц (интермедиатов)

Структура ^a	Название	Число электронов на внешнем уровне
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}^+ \\ \\ \text{R} \end{array}$	Карбокатион	6
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{C}:^- \\ \\ \text{R} \end{array}$	Карбанион	8
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\ddot{\text{N}}^--\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$	Амид-ион	8
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{N}^+-\text{R} \\ \\ \text{R} \end{array}$	Ион аммония	8
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\ddot{\text{O}}^- \end{array}$	Алкоксид-ион	8
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{O}:^+ \\ \\ \text{R} \end{array}$	Ион оксония	8

^a R — любой моноковалентный атом или группа.

электронной плотностью, или отрицательно заряженные. Типичные примеры электрофилов — H^+ , AlCl_3 , BF_3 , SO_3 .

Нуклеофильные реагенты — это частицы, обладающие парой электронов, способной образовывать связь (например, неподеленной парой). Иногда эти частицы несут отрицательный заряд. Нуклеофилы атакуют места с низкой электронной плотностью, или положительно заряженные. Примеры нуклеофильных реагентов — OH^- , I^- , NH_3 .

2.2. Протекание сложных реакций

В органической химии встречается немало реакций, которые в соответствии с химическими уравнениями требуют одновременного взаимодействия нескольких молекул. Однако имеются убедительные доводы в пользу того, что такие реакции осуществляются как серия сравнительно простых стадий. Молекулы газа или жидкости находятся в непрерывном беспорядочном движении, взаимодействие между ними может происходить лишь во время короткого периода столкновения. Вероятность одновременного столкновения трех или более молекул столь мала, что реакция, требующая такой стадии, будет идти чрезвычайно медленно. Поэтому при объяснении сложных реакций, протекающих с наблюдаемой скоростью, исходят из предположения, что изучаемый процесс представляет собой серию простых последовательных реакций, каждая из которых требует взаимодействия самое большее двух частиц.

Промежуточные частицы в реакциях. Из всего сказанного в предыдущем параграфе следует, что во время протекания некоторых органических реакций могут образовываться промежуточные частицы (интермедиаты), обладающие высокой реакционной способностью и очень коротким временем жизни. Некоторые менее известные типы промежуточных частиц перечислены в табл. 2.1. Следует отметить, что указанные промежуточные частицы могут содержать атомы с незаполненной внешней оболочкой (например, карбокатионы); более восьми электронов на внешней оболочке содержат атомы элементов не второго, а последующих периодов.

Задачи

1. Предскажите направление поляризации связей, учитывая только относительную электроотрицательность связанных атомов: C—H, B—H, N—Br, I—Cl.
2. Каким реагентом может быть BH_3 — нуклеофилом или электрофилом? Ответ поясните.
3. Объясните, почему а) $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+$ не является ни нуклеофилом, ни электрофилом и б) H_3O^+ — не нуклеофил, хотя имеет свободную электронную пару на кислороде.
4. Все перечисленные частицы — NH_2OH (гидроксиламин), NO_2^- (нитрит-ион), N_3^- (азид-ион), NCS^- (тиоцианат-ион) — нуклеофилы. По какому положению будет направлена атака электрофила в каждом случае?

Углеводороды

Органическая химия — это химия соединений углерода. Разделение описательной химии на неорганическую и органическую основано на том, что из всех химических элементов только углерод обладает способностью образовывать устойчивые соединения, содержащие длинные цепи одинаковых атомов. Вследствие этого число известных соединений углерода во много тысяч раз превосходит число веществ, образованных всеми другими элементами.

По этой причине невозможно изучение каждого индивидуального соединения. Положение, к счастью, облегчается тем, что химия большинства органических веществ определяется реакциями одной или нескольких «функциональных групп» (небольшая реакционноспособная группа атомов). При этом часто оказывается, что химические свойства такой группы практически не зависят от изменений в остальной части молекулы. Поэтому органические вещества можно легко классифицировать и изучать в соответствии с имеющимися в молекуле функциональными группами.

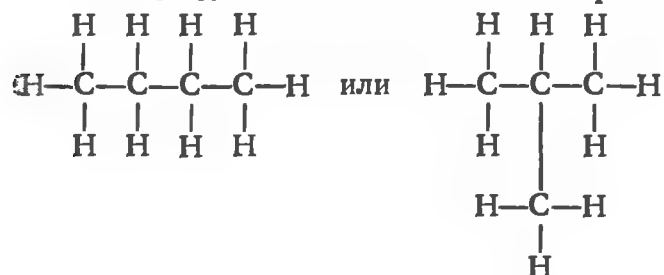
Углеводороды — соединения, состоящие исключительно из атомов углерода и водорода, и вследствие простоты их состава они могут считаться родоначальными соединениями органической химии, от которых в принципе могут происходить все органические вещества. Мы рассмотрим химию шести классов углеводородов.

3.1. Алканы (парафины)

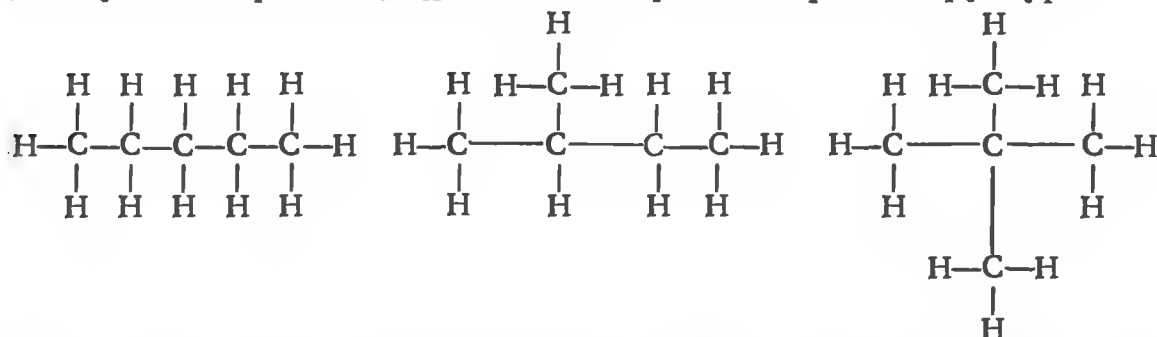
Алканы — углеводороды, структура которых построена из углеродных цепей, не содержащих кратных связей или циклов («насыщенные»). Следовательно, их общая формула C_nH_{2n+2} .

Изомерия (явление существования двух соединений с одинаковой молекулярной формулой, но различной структурой) возможна для алканов, содержащих более трех атомов углерода, т. е. в тех случаях, когда появляется возможность образования прямой и разветвленной цепей. Например, для углеводорода со-

состава C_4H_{10} возможны две изомерные структуры:



Для углеводорода C_5H_{12} известны три изомерные структуры:



По мере увеличения n число возможных изомеров возрастает очень быстро, и углеводород состава $C_{20}H_{42}$ имеет приблизительно $4 \cdot 10^5$ изомеров.

Формулы, приведенные выше, носят название «структурных формул». Они дают представление о последовательности соединения атомов, а также о природе существующей между ними химической связи, но не дают никакой информации о трехмерных аспектах молекулярной структуры, таких, как форма молекулы или относительное расположение в пространстве атомов или групп.

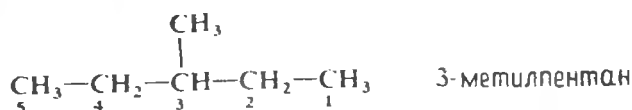
Номенклатура. Для того чтобы упростить название огромного числа органических соединений, была предложена систематическая номенклатура, в которой название вещества образуется из слогов, указывающих на присутствие определенных функциональных групп в молекуле. Все насыщенные углеводороды имеют суффикс «ан», и в неразветвленных («нормальных») алканах предыдущий слог указывает на число атомов углерода в молекуле (табл. 3.1). Первые четыре члена ряда насыщенных углеводородов имеют старые несистематические (тривиальные) названия. Далее мы увидим, что и в других классах соединений простые вещества иногда сохраняют свои старые тривиальные названия, в то время как более сложные молекулы называют по систематической номенклатуре.

Алканы с разветвленными цепями могут рассматриваться как производные неразветвленных алканов, получаемые путем замены атома водорода на «замещающую группу», каждая из которых состоит из алкана минус атом водорода. Такие группы

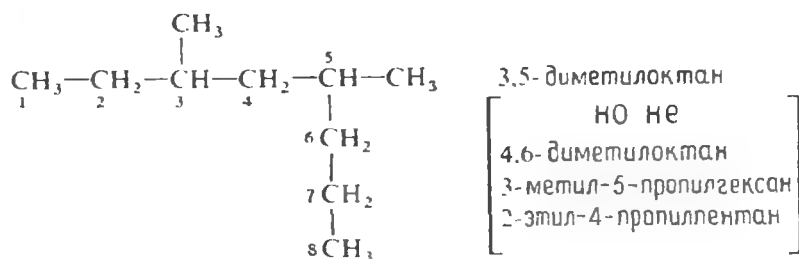
Таблица 3.1. Названия неразветвленных алканов

Формула	Название	Углеродный скелет
CH_4	Метан	C
C_2H_6	Этан	C—C
C_3H_8	Пропан	C—C—C
C_4H_{10}	Бутан	C—C—C—C
C_5H_{12}	Пентан	C—C—C—C—C
C_6H_{14}	Гексан	C—C—C—C—C—C
C_9H_{20}	Нонан	C—C—C—C—C—C—C—C—C

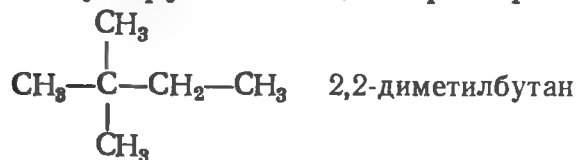
называются алкилами, например C_2H_5 — этил, C_9H_{19} — нонил. Пронумеровав атомы углерода неразветвленного алкана с какого-либо конца, можно обозначить также положение и строение заместителя:



Для этого выбирают родоначальный алкан с самой длинной непрерывной цепью углеродных атомов и атомы углерода в нем нумеруют, начиная с того конца, который дает наименьшую сумму номеров заместителей в систематическом названии:

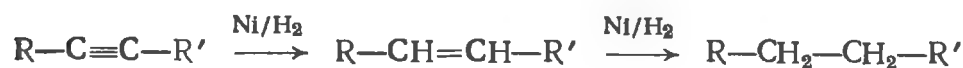
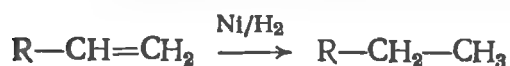


Если к одному атому углерода присоединяются два заместителя, то нумеруются оба, например:



3.1.1. Получение алканов

1. Гидрирование ненасыщенных углеводородов водородом над мелкоизмельченными металлическими катализаторами:



В качестве катализаторов обычно используют никель, палладий и платину. Считается, что молекулы водорода, адсорбированные на поверхности катализатора, диссоциируют на атомы, которые затем могут присоединяться к ненасыщенным углеводородам, также адсорбированным на катализаторе.

2. Восстановление алкилгалогенидов: а) каталитическое гидрирование



б) восстановление системой растворяющегося металла (металл + кислота) (разд. 5.1.1)



в) восстановление комплексными гидридами металлов



Алюмогидрид лития — растворимое в эфире ионное соединение — может рассматриваться как источник гидрид-ионов (H^-).

3. Восстановление карбонильных соединений (разд. 7.1.4, Д).

4. Реакция Вюрца. Алкилгалогениды в эфирном растворе реагируют с натрием, давая галогенид натрия и алкан, образующийся при соединении алкильных радикалов:



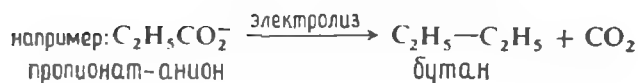
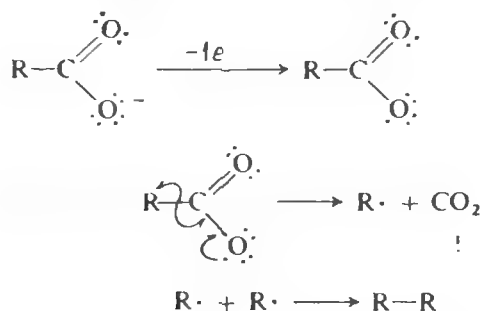
2-йодoproпан

2,3-диметилбутан

Эта реакция применима только для получения симметричных алканов. При использовании смеси разных алкилгалогенидов выходы смешанного продукта $\text{R}-\text{R}'$ обычно низки вследствие различий в их реакционной способности.



5. При электролизе растворов щелочных солей карбоновых кислот на аноде образуются алкильные радикалы, которые, соединяясь, дают алкан. Процесс включает следующие стадии:



3.1.2. Свойства алканов

Алканы — нейтральные соединения, их плотность меньше единицы. Они нерастворимы в воде, но растворимы в органических растворителях. Первые члены ряда до пентана — газы, далее идут жидкости, а выше пентадекана ($C_{15}H_{32}$) — твердые воскообразные вещества.

3.1.3. Реакции алканов

Алканы — относительно инертные вещества, для которых характерно небольшое число простых реакций. Незначительное различие между электроотрицательностью атомов углерода и водорода означает, что гетеролитический разрыв связей $C-H$ мало вероятен. Реакции осуществляются, по-видимому, по радикальному механизму.

1. Как и большинство органических соединений, алканы сгорают в воздухе или кислороде при нагревании до достаточно высокой температуры, образуя воду и диоксид углерода, при недостатке кислорода — монооксид углерода или углерод.

2. *Галогенирование.* При облучении смеси алкана с хлором рассеянным светом выделяется хлороводород и образуются галогенозамещенные соединения:



Это радикальная реакция, механизм которой включает следующие стадии:

а) молекулы хлора поглощают свет и диссоциируют на атомы:



б) атом хлора может отнимать атом водорода у молекулы алкана с образованием хлороводорода и алкильного радикала:



в) алкильный радикал атакует молекулу хлора, образуя молекулу алкилгалогенида и атом хлора, который способен начать следующую стадию этой *цепной реакции*:

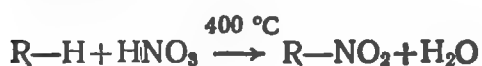


Обрыв цепи происходит при взаимодействии каких-либо двух

имеющихся в смеси радикалов, например: $R\cdot + Cl\cdot \rightarrow R-Cl$ или $R\cdot + R\cdot \rightarrow R-R$.

Вообще, получить по этому методу монозамещенные продукты практически невозможно, так как образующиеся алкилхлориды взаимодействуют дальше с атомами хлора. На ярком свете реакция протекает очень бурно (со взрывом). Аналогичные процессы имеют место при реакции брома с алканами. Фтор реагирует крайне бурно. Иодирование алканов проходит только в присутствии окислителя, добавляемого для удаления образующегося иодоводорода.

3. *Нитрование* алканов проводят с помощью азотной кислоты или диоксида азота в газовой фазе при высокой температуре. Получающиеся нитроалканы образуются, по-видимому, по радикальному механизму (ср. ароматическое нитрование, разд. 3.5.2, Б):



4. *Сульфирование* алканов олеумом дает сульфокислоты:



В нефтяной промышленности широко используются различные реакции алканов, включая крекинг и процессы перегруппировок, однако они в данной книге не рассматриваются.

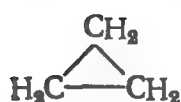
3.1.4. Распространение алканов в природе

Многие нормальные и разветвленные алканы встречаются в нефти и природном газе. С точки зрения биологии все они не имеют большого значения, за исключением метана (болотный газ), который образуется при анаэробном бактериологическом расщеплении целлюлозы. Примечательно, что, несмотря на большую инертность метана, некоторые микроорганизмы вызывают его метаболическое разложение и могут расти в отсутствие других альтернативных источников углерода. В последние годы наметился большой интерес к возможности промышленного получения микроорганизмов, использующих в качестве питательной среды нефтепродукты.

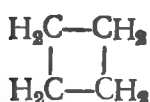
3.2. Циклоалканы

Циклоалканы — насыщенные углеводороды, углеродный скелет которых имеет форму кольца, а не открытой цепи. Систематические названия циклоалканов имеют префикс «цикло» и, как вид-

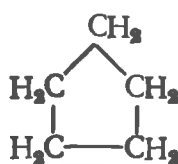
но из следующих примеров, указывают на размер кольца:



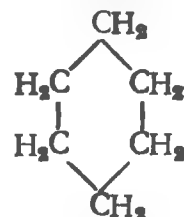
циклопропан



циклобутан



циклопентан



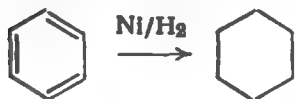
циклогексан

3.2.1. Получение циклоалканов

Единственным общим методом получения циклоалканов является модифицированный синтез Вюрца (разд. 3.1.1), использующий соответствующие дигалогенозамещенные алканы:



Выходы в реакции сильно зависят от значения n и удовлетворительны лишь для $n=5$ или 6. Кроме того, существует много специфических методов получения циклоалканов определенных размеров, однако все они в данной книге не рассматриваются. В качестве примера приведем метод синтеза циклогексана путем каталитического гидрирования бензола*:

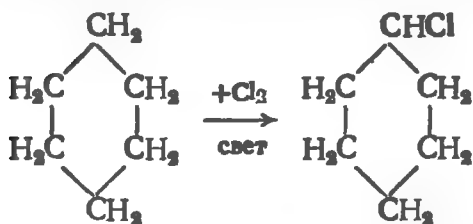


бензол

циклогексан

3.2.2. Свойства и реакции циклоалканов

Свойства и реакции циклоалканов очень сходны со свойствами ациклических алканов, так как наличие кольца в молекуле еще не означает появление ароматических свойств:



циклогексан

хлороциклогексан

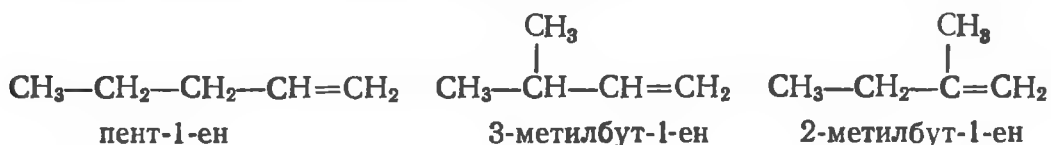
Циклопропан используется как анестезирующее средство, но его существенным недостатком является легкая воспламеняемость.

* В данной книге бензол изображается структурой Кекуле, а насыщенное шестичленное кольцо циклогексана — правильным шестиугольником.

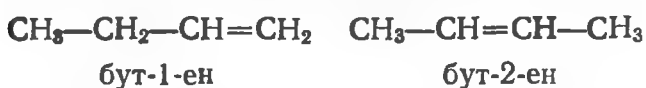
3.3. Алкены (олефины)

Алкены — углеводороды, содержащие атомы углерода, соединенные двойными связями. В систематических названиях алкенов на наличие двойной связи указывает суффикс «-ен», например $\text{CH}_3\text{—CH=CH}_2$ — пропен. В олефинах возможны следующие типы изомерии:

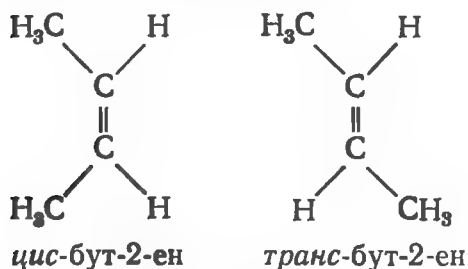
а) как и в случае алканов, могут существовать изомеры с прямыми и разветвленными цепями:



б) в каждом углеродном скелете может меняться положение функциональной группы (двойной связи):



в) *цис-транс*-изомерия детально описывается в разд. 13.3. Здесь достаточно указать, что вследствие затрудненности свободного вращения вокруг двойных связей многие алкены могут существовать в изомерных формах, отличающихся друг от друга только относительным пространственным расположением заместителей (по отношению к плоскости двоевязанных атомов углерода), например:



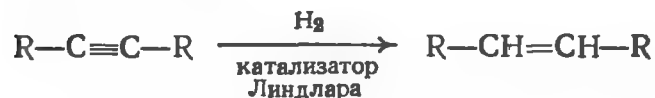
цис-транс-Изомеры обладают различными физическими и химическими свойствами, и их можно разделить обычными физическими методами, такими, как кристаллизация, перегонка или хроматография.

Алкены изомерны циклоалканам, например пропен и циклопропан — C_3H_6 , гексен и циклогексан — C_6H_{12} .

3.3.1. Получение алкенов

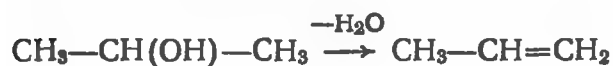
1. Каталитическое гидрирование алкинов обычно нельзя остановить на стадии получения алкенов. Однако, используя специальные катализаторы [например, катализатор Линдлара $\text{Pd/CaCO}_3/\text{Pb}(\text{OCOCCH}_3)_2$], можно достичь высоких выходов

цис-алкена:

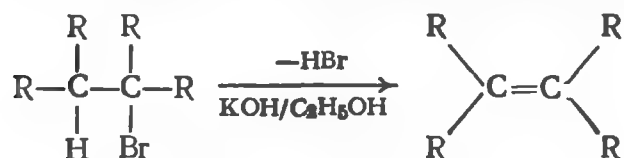


Существуют также и другие общие методы получения алкенов, перечисленные ниже.

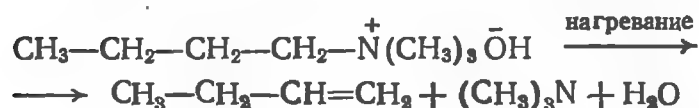
2. Дегидратация спиртов при нагревании с серной или фосфорной кислотой:



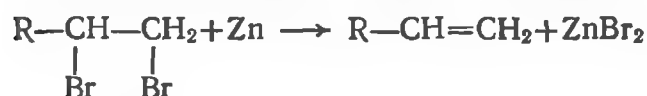
3. Дегидрогалогенирование алкилгалогенидов под действием сильных оснований (алкоксиды, амид натрия):



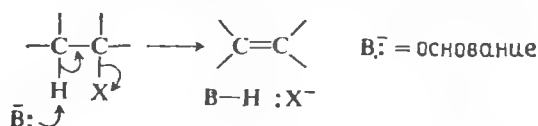
4. Пиролиз четвертичных аммониевых оснований:



5. Дегалогенирование вицинальных* дигалогенидов под действием металлов (цинк или магний):



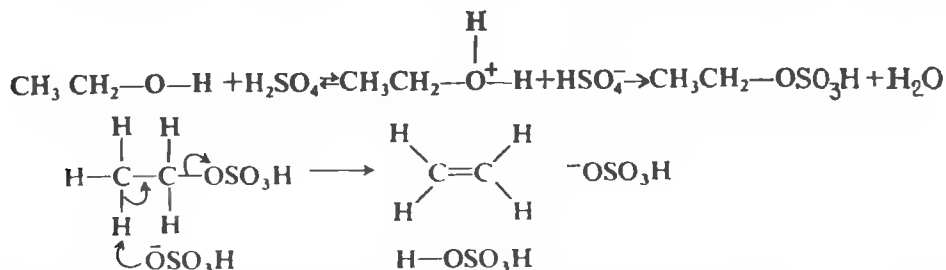
Хотя методы получения 2—4 кажутся совсем различными, фактически механизм их сходен. В общем виде эти реакции можно представить следующей общей схемой:



Электроотрицательность заместителя X приводит к незначительному индуктивному смещению электронов от водорода к углероду в соседней связи C—H. Элиминирование заключается в согласованной передаче двух электронов водородному атому от основания (B[−]), переносе электронов связи C—H к соседнему углеродному атому с образованием двойной связи и уходе электроотрицательного заместителя X как аниона при гетеролитическом расщеплении связи C—X. В методах получения 3 и

* Вицинальными (от лат. vicinus) называют дизамещенные соединения с заместителями у соседних атомов углерода.

4 основанием является гидроксид- или этоксид-ион. В методе 2 элиминированию предшествует протонирование гидроксильной группы спирта с образованием (через стадию иона оксония) алкилгидросульфата (или алкилгидрофосфата), т. е. этерификация спирта, далее следует атака основанием HSO_4^- , приводящая к отщеплению H_2O или HSO_4^- с образованием алкена.



Легкость протекания элиминирования подобного типа зависит от электроотрицательности заместителя X («уходящая группа») и от силы основания B^- (т. е. от способности B^- образовывать прочную связь с атомом водорода). Протонирование или этерификация спиртов минеральными кислотами превращает гидроксильную группу в лучшую уходящую группу.

Получение алкенов по методу 5 протекает по аналогичному механизму, однако в данном случае в роли основания выступает металл, который может передавать электроны ковалентно связанному атому галогена:



Сtereoхимические аспекты реакции элиминирования рассматриваются в разд. 14.3.

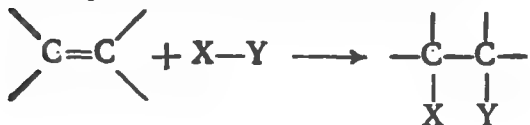
3.3.2. Свойства алкенов

Алкены — нейтральные соединения, физические свойства которых сходны с аналогичными свойствами соответствующих алканов.

3.3.3. Реакции алкенов

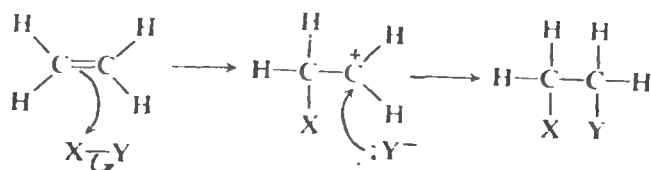
Алкены — намного более реакционноспособные соединения, чем алканы, благодаря π -связи, которая является донором электронов. Следовательно, в химии алкенов преобладают реакции с электрофильными реагентами.

А. Реакции электрофильного присоединения к алкенам. Большинство реакций присоединения к алкенам протекает по следующей общей схеме:

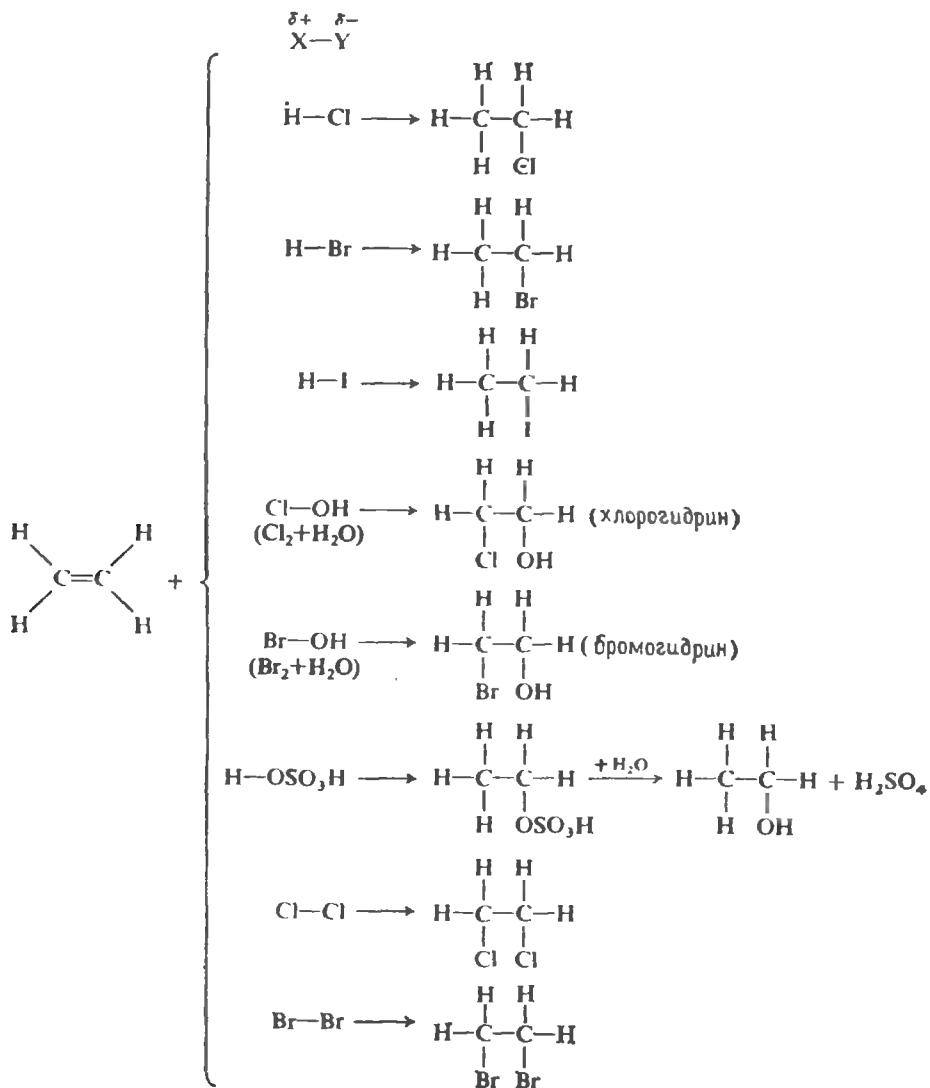


Этот тип присоединения, механизм которого точно установлен, инициируется электрофильной атакой.

Если Y — более электроотрицателен, чем X (молекула XY поляризована $X^{\delta+}-^{\delta-}Y$), то первоначально электроны от π -связи перемещаются к электрофильному атому (или группе) X с образованием промежуточного карбокатиона и аниона Y^- . Карбокатион быстро реагирует с анионом, давая продукт присоединения.



Ниже приведены некоторые реакции электрофильного присоединения к алкенам:

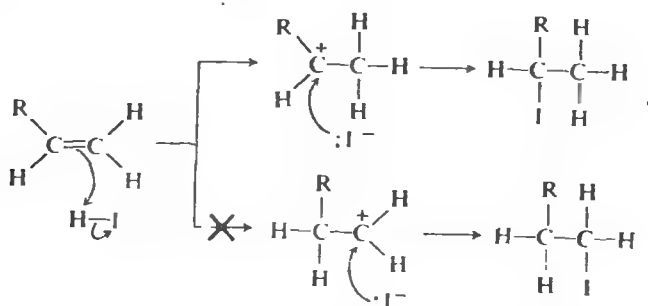


Например:

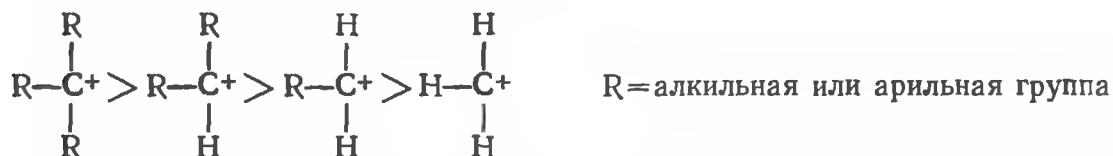


После присоединения к алкенам серной кислоты может происходить гидролиз образовавшегося сульфата, поэтому эти две последовательные реакции используются для гидратации двойной связи.

Если к несимметричному алкену присоединяется несимметричная молекула, то в принципе возможно образование двух продуктов, но практически получается только один. Реакция может осуществляться по двум путям:

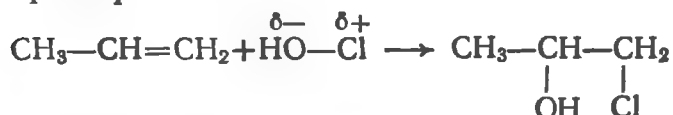


Фактором, определяющим направление реакции, является легкость образования того или иного промежуточного карбокатиона, в стабилизации которого участвуют алкильные и арильные группы, соединенные с атомом углерода, несущим положительный заряд. Чем устойчивее карбокатион, тем ниже его энергия и, следовательно, тем легче он образуется. Поляризация соседних связей С—С стабилизирует положительный заряд за счет более эффективного распределения в пространстве (ср.: электрический потенциал сферического конденсатора, несущего определенный заряд, обратно пропорционален радиусу). Поэтому относительная устойчивость (другими словами, легкость образования) карбокатионов следующая:



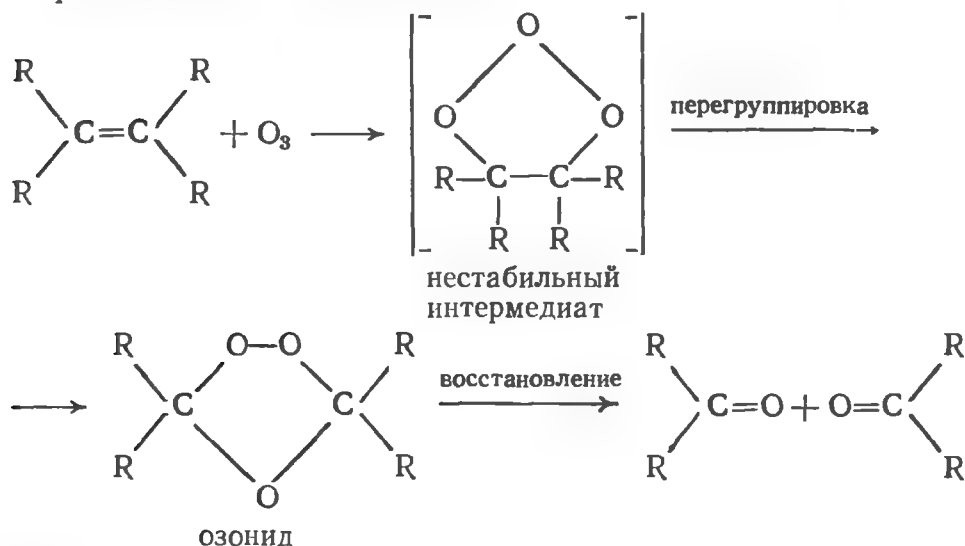
При электрофильном присоединении к алкену образуется тот продукт, который получается из более стабильного карбокатиона, например в вышеприведенной схеме R—CHI—CH_3 . Это наблюдение обобщается эмпирически открытым *правилом Марковникова*: «При электрофильном присоединении к несимметричным алкенам положительная часть реагента направляется к тому атому углерода, который несет большее число атомов водорода (к наиболее гидrogenизированному атому углерода)», на-

пример:

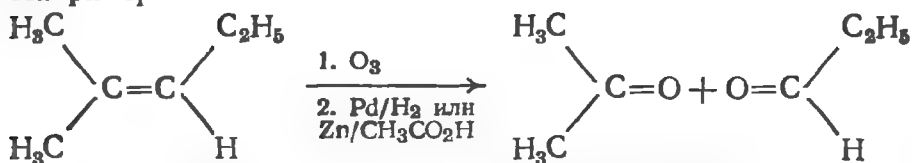


Б. Некоторые другие реакции алкенов (механизм не рассматривается).

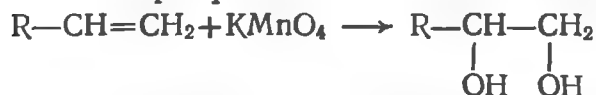
1. **Озонолиз.** Алкены при взаимодействии с озоном образуют озониды, восстановительное расщепление которых приводит к карбонильным соединениям:



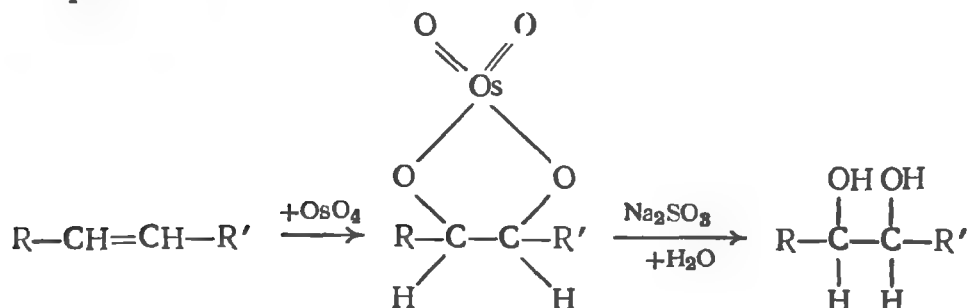
Например



2. **Гидроксилирование.** Разбавленный раствор перманганата калия превращает алкены в соответствующие 1,2-дио́лы:



Аналогичные соединения получают при реакции алкенов с тетраоксидом осмия в результате разложения образовавшихся продуктов присоединения под действием раствора сульфита натрия:

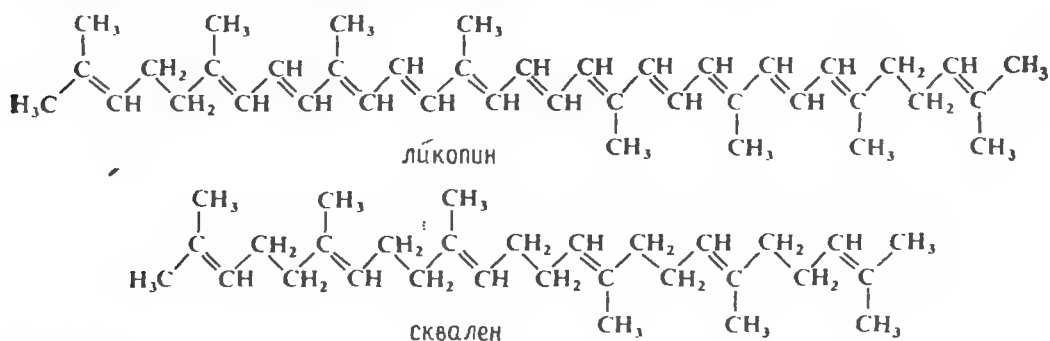


3. Каталитическое гидрирование алкенов приводит к образованию алканов (разд. 3.1.1).

Во всех описанных в данном разделе реакциях в результате присоединения к алкенам различных реагентов происходит переход атома углерода из sp^2 -гибридизованного состояния в sp^3 . Это влечет за собой важные стереохимические последствия, о которых будет сказано в разд. 14.4.

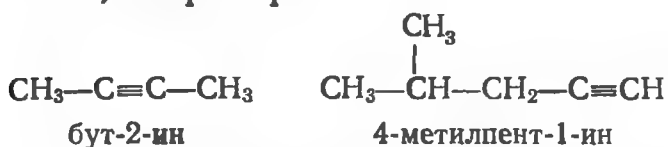
3.3.4. Распространение в природе

Некоторые простые олефины непосредственно встречаются в природе, прежде всего в природном газе и нефти. Недавно было установлено, что созревающие помидоры и яблоки выделяют этилен ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$), а яблоки еще и небольшие количества пропилена ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}_2$) и ацетилена. Некоторые сложные полиены (соединения, содержащие несколько групп $\text{C}=\text{C}$) находятся в природных объектах, например β -каротин (разд. 1.2.1) является одним из окрашивающих веществ моркови, персиков, зеленых листьев. В помидорах содержится другое окрашивающее соединение — ликопин. Широко распространено в природе в следовых количествах еще одно полиеновое соединение — сквален; наиболее высоко его содержание в печени гигантской акулы. Сквален является промежуточным соединением в биосинтезе стероидов из уксусной кислоты (разд. 22.2).



3.4 Алкины

Алкины — углеводороды, содержащие в молекуле тройную связь. При построении названия углеводорода по систематической номенклатуре тройная связь обозначается суффиксом «-ин», например:

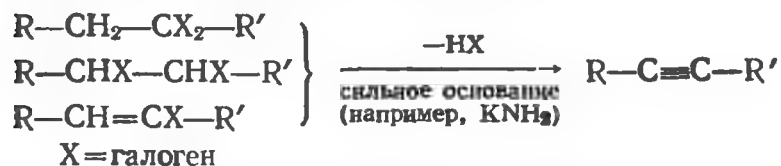


Первый член гомологического ряда алкинов — этин C_2H_2 сохранил свое старое тривиальное название — ацетилен. Другие

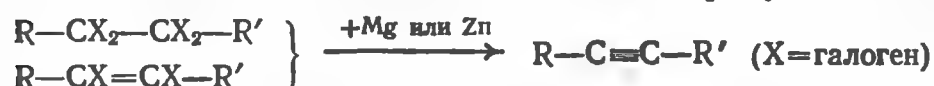
алкины называют, как правило, по систематической номенклатуре, например пропин, бутин, пентин, октин и т. д. Геометрическая изомерия для алкинов не существует (разд. 3.3), так как атомы углерода, связанные тройной связью, и соседние углеродные атомы лежат на одной прямой (разд. 1.2.1).

3.4.1. Получение алкинов

Алкины получают дегидрогалогенированием соответствующих галогенозамещенных соединений:



При дегалогенировании полигалогенозамещенных соединений под действием металлов также образуются алкины:



Оба метода аналогичны приведенным ранее методам синтеза алкенов.

Ацетилен можно синтезировать из карбида кальция при взаимодействии с водой:



Многие алкины можно получать из ацетилена через его щелочные соли (см. ниже).

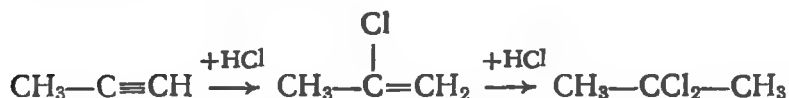
3.4.2. Свойства алкинов

Ацетилен — газ, в чистом виде имеющий сладкий запах, плохо растворим в воде и очень хорошо в ацетоне, особенно под давлением (в ацетиленовых баллонах). При горении ацетилен дает высокотемпературное пламя, отсюда следует использование его в кислородно-ацетиленовых фонарях. Несмотря на токсичность, в прошлом ацетилен применяли в качестве анестезирующего средства (нарцилен). Высшие алкины являются газами, жидкостями или твердыми веществами, нерастворимыми в воде и имеющими нейтральную реакцию.

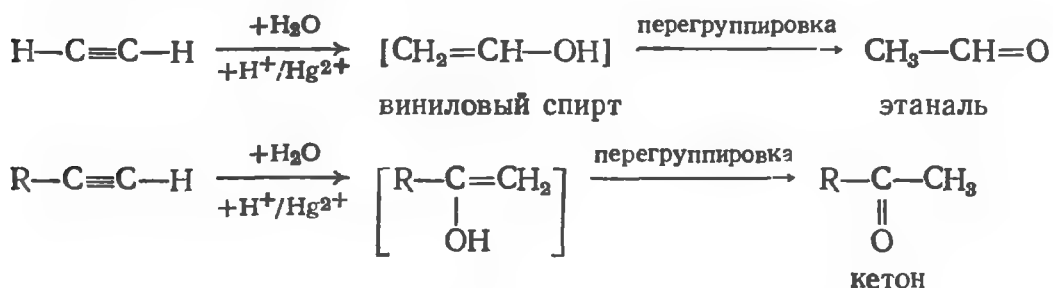
3.4.3. Реакции алкинов

А. Реакции присоединения. Алкины вступают в большинство реакций электрофильного присоединения, характерных для двойной связи алкенов, причем направление присоединения под-

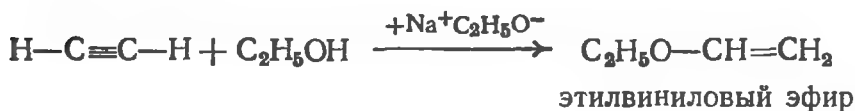
чиняется правилу Марковникова. В качестве примера приведем реакцию последовательного присоединения двух молекул гидрохлорида к пропину:



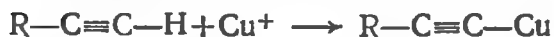
Очень важной реакцией присоединения к алкинам является гидратация тройной связи, катализируемая кислотой и солями двухвалентной ртути. При этом из ацетилена получается этаналь, другие алкины дают кетоны:



Алкины чувствительны и к нуклеофильной атаке, также приводящей к реакциям присоединения. Примером может служить присоединение спирта к ацетилену. Реакция катализируется алкоксидами:

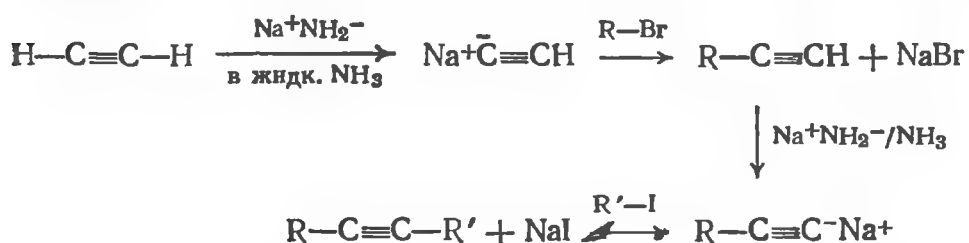


Б. Реакции алкинов с концевой тройной связью (терминальные алкины). Соединения, содержащие этинильную группу ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), обладают специфическими свойствами, которые обусловлены кислотным характером атома водорода, находящегося в данном окружении. При взаимодействии терминальных алкинов с солями ртути(II), меди(I) или серебра образуются комплексные нерастворимые соли (ацетилениды), например:



Образование темно-красного осадка соли меди служит качественной реакцией на этинильную группу. Соли тяжелых металлов имеют, по-видимому, ковалентное строение. Истинно ионные соединения образуются при взаимодействии терминальных алкинов с сильными основаниями (например, NaNH_2 , KNH_2). Синтезированные таким образом карбанионы можно алкилировать алкилгалогенидами. Эта реакция представляет собой один из основных методов получения алкинов. Во всех приведенных

реакциях часто в качестве растворителя используется жидкий аммиак.



Кислотность терминальных алкинов можно объяснить тем, что в образовании связи $\equiv\text{C}-\text{H}$ участвует sp -гибридизованная орбиталь атома углерода (разд. 1.2). Связи $\text{C}-\text{H}$ в алкенах и алканах, образованные за счет sp^2 - и sp^3 -орбиталей, менее склонны к ионизации, по крайней мере в 10^{20} раз.

3.4.4. Распространение в природе

Простые алкины почти не встречаются в природе в свободном состоянии (см., однако, разд. 3.3.4). В растительных маслах и соке некоторых высших растений содержится ряд высоконенасыщенных соединений. Кроме того, определенные виды грибов выделяют сложные полиины, например:



эфирное масло ромашки (из семейства сложноцветных)



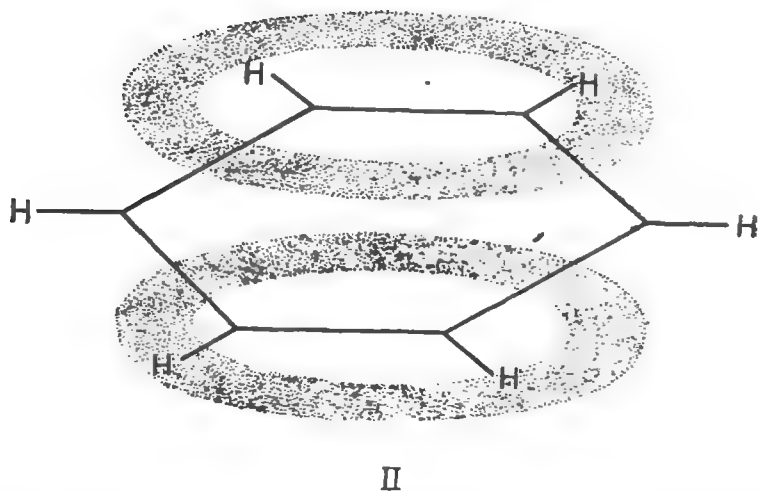
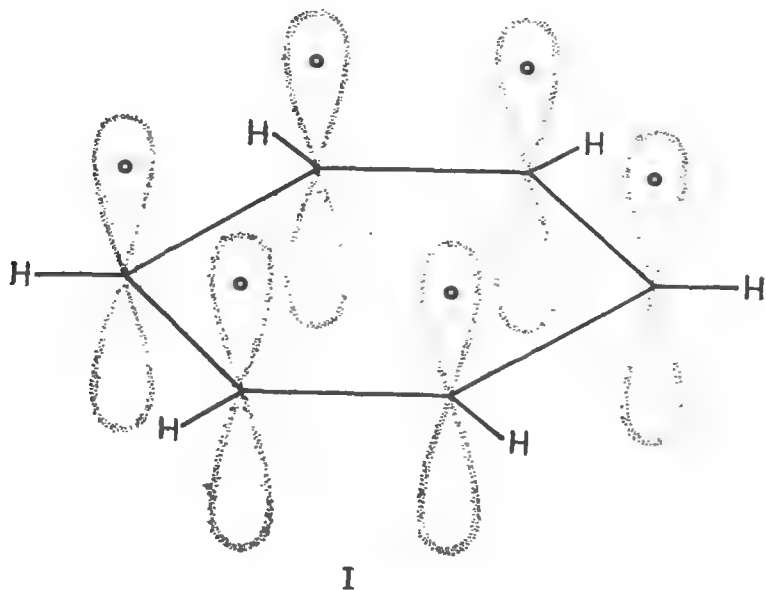
микомицин (грибковый продукт обмена веществ)

3.5. Бензол

Бензол C_6H_6 — простейший из огромного количества высоконенасыщенных циклических или полициклических углеводородов, химическое поведение которого отлично от поведения алкенов и носит название «ароматичность». Строение бензола долгое время оставалось загадкой, которая сегодня полностью разрешена. Физические методы исследования (например, рентгеноструктурный анализ кристаллов бензола) показали, что молекула бензола представляет собой правильный плоский шестиугольник, образованный атомами углерода, каждый из которых связан с атомом водорода. Длины всех связей $\text{C}-\text{C}$ в этой структуре равны. Симметричность молекулы бензола согласуется со многими исследованиями, где была установлена полная химическая эквивалентность всех атомов углерода (иными словами, для монозамещенных производных бензола не наблюдается изомерия положения заместителя).

Ранние представления о строении бензола в данном пособии не излагаются. Будет кратко изложена современная молекулярно-орбитальная картина структуры бензола.

Скелет бензола можно построить из шести атомов углерода и шести атомов водорода, выстроенных в правильный шестиугольник и соединенных σ -связями, которые образовались за счет перекрывания sp^2 -орбиталей углеродного атома и s -орбитали атома водорода. Согласно геометрии sp^2 -гибридизации (разд. 1.2), все углы $C-C-C$ равны 120° , что удовлетворяет требованию гексагональной симметрии. В результате у каждого атома углерода на p -орбитали остается по одному электрону, как это показано на схеме I.



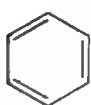
p -Орбитали могут взаимодействовать друг с другом, образуя вытянутые π -орбитали, имеющие форму кольца (ср. сопряжение, разд. 1.2.1). Для шести электронов требуются три орбита-

ли, простейшая из которых состоит из двух кольцеобразных электронных облаков — одно над, а другое под углеродным циклом (II). Две оставшиеся орбитали имеют иную симметрию, но на всех орбиталях электроны могут свободно двигаться вокруг шести углеродных атомов. Характерные химические свойства ароматических соединений обусловлены наличием этих кольцеобразных орбиталей.

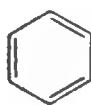
Энергия резонанса. Установлено, что освобождающаяся при окислении бензола до диоксида углерода и воды энергия много меньше вычисленной для горения гипотетического циклогекса-1,3,5-триена (другими словами, «бензола Кекуле»). Дефицит энергии в 150 кДж/моль может быть отнесен на счет энергии, высвобождающейся при образовании из трех изолированных двойных связей циклических делокализованных молекулярных орбиталей, описанных выше. Эта выделившаяся энергия, так называемая энергия резонанса, обуславливает отсутствие определенного типа химического поведения, характерного для ненасыщенной молекулы. Любая реакция, в результате которой происходит разрушение циклических молекулярных орбиталей, требует возврата выделившихся 150 кДж/моль и является вследствие этого энергетически невыгодной.

Длины связей в бензоле. Выше уже было указано, что длины всех связей С—С в бензоле равны. Сравнение с величинами межъядерного расстояния между атомами углерода, соединенными простой, двойной и тройной связями, показывает, что длина ароматической углерод-углеродной связи находится примерно посередине между длинами связей углерод — углерод в этане и этилене (табл. 3.2).

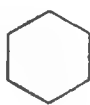
Имеются различные способы изображения структурной формулы бензола. В данной книге будет использоваться только структура Кекуле (III и IV).



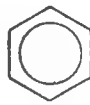
III.



IV



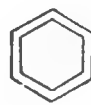
V



VI



VII

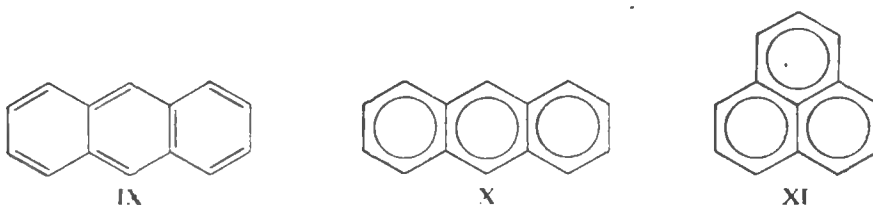


VIII

Формула V верно изображает молекулу циклогексана, но не бензола. Три структуры (VI—VIII) иногда привлекаются для обоснования отличия бензола от алкеноподобных структур, изображаемых формулами III и IV. Однако распространение подобного способа изображения ароматических колец на полициклические ароматические углеводороды крайне неудобно.

Изображая антрацен (IX) формулой X, трудно определить, сколько электронов находится на его π -орбиталях. Можно на-

писать лишенную смысла структуру XI несуществующего соединения.



3.5.1. Распространение в природе и получение бензола

Бензол получают в больших количествах непосредственно из каменного угля или при крекинге нефти из насыщенных и ненасыщенных углеводородов, содержащихся в ней.

Бензол — высокотоксичное соединение. Длительное воздействие паров бензола (даже низкой концентрации) приводит к апластической анемии и последующей лейкемии. Алкилбензолы существенно менее ядовиты, поскольку в организме окисляются до относительно безвредных карбоновых кислот, например $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (толуол) $\rightarrow$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ (бензойная кислота). Бензол же при окислении дает очень ядовитый фенол ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$), который разрушает костный мозг.

3.5.2. Реакции бензола

А. Реакции, сходные с реакциями алкенов. Несмотря на несходство между химией бензола и алкенов, в некоторых случаях бензол ведет себя как алкен.

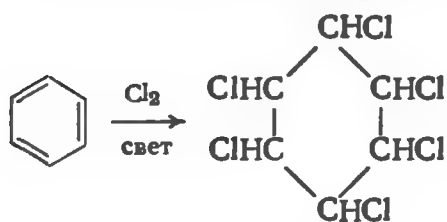
1. Каталитическое восстановление бензола дает циклогексан (разд. 3.2.1).

2. Присоединение хлора или брома к бензолу на солнечном свете приводит к образованию гексгалогенопроизводных. Эта реакция только на первый взгляд сходна с аналогичной реакцией алкенов. Необходимость использования солнечного света

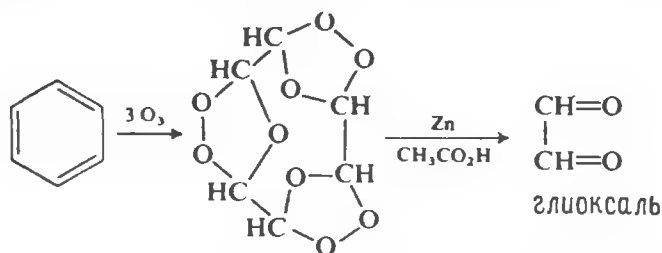
Таблица 3.2. Длины углерод-углеродных связей в некоторых углеводородах ($1 \text{ \AA} = 10^{-10} \text{ м}$)

Связь	Длина связи, $\text{\AA}$
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$	1,54
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	1,33
$\text{HC}\equiv\text{CH}$	1,20
C_6H_6 (бензол)	1,40

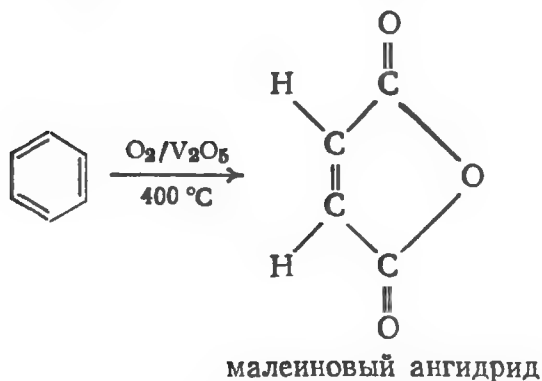
указывает, что первоначальное присоединение галогена является, по-видимому, радикальным процессом (разд. 3.1.3).



3. Озон реагирует с бензолом с образованием триозонида:



4. Окисление бензола в отсутствие активирующих добавок протекает чрезвычайно трудно. Щелочной раствор перманганата калия реагирует с бензолом очень медленно и только при нагревании (алкены реагируют быстро и на холоду). Каталитическое окисление бензола в газовой фазе приводит к раскрытию кольца.



Б. Электрофильное замещение. Характерными реакциями, отличающими бензол и другие ароматические углеводороды от алкенов, являются реакции замещения, важнейшие из которых следующие:

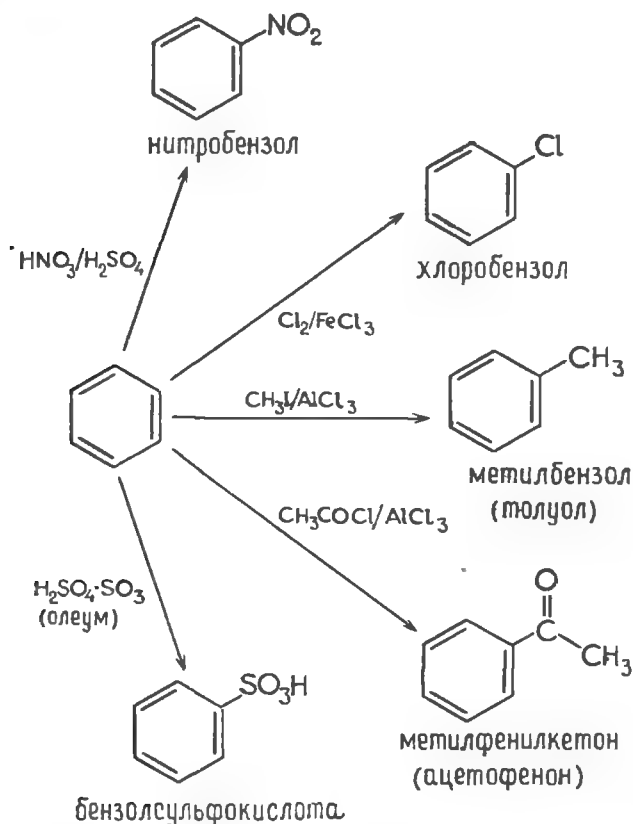
1. Нитрование смесью концентрированных азотной и серной кислот.

2. Хлорирование или бромирование в присутствии катализатора, например AlCl_3 , FeCl_3 , I_2 . Иод не реагирует подобным образом, но иодирование ароматических соединений можно провести, используя монохлорид иода ICl .

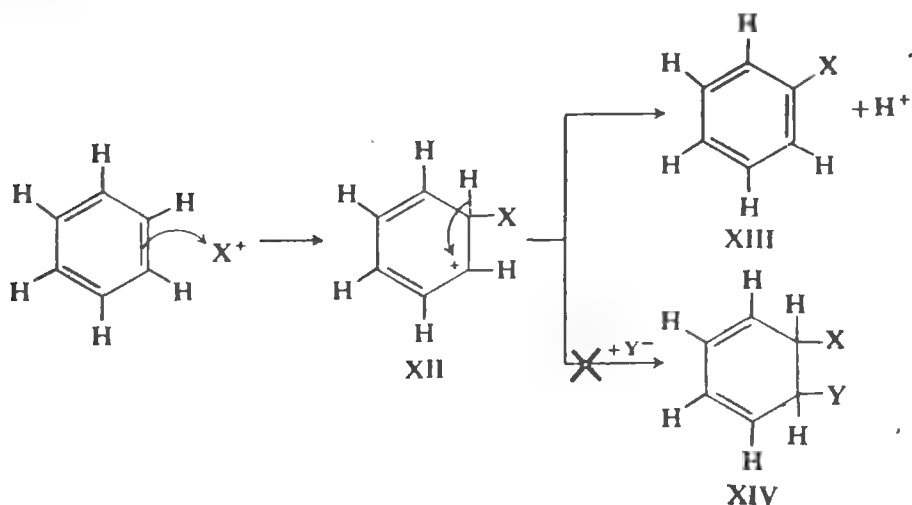
3. Реакция Фриделя—Крафтса, при которой алкил- или ацилгалогенид в присутствии галогенида алюминия замещает

водород в бензольном кольце на алкильную или ацильную группу соответственно.

4. Сульфирование концентрированной серной кислотой или олеумом:

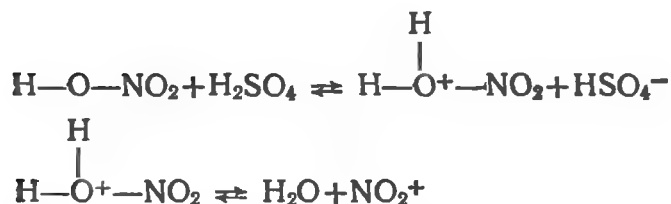


Хотя на первый взгляд эти реакции и могут показаться различными, по механизму они очень схожи. Во всех случаях реакция начинается с атаки электрофила (X^+), приводящей к образованию промежуточного карбониевого иона XII, который в дальнейшем теряет протон, давая замещенную ароматическую структуру XIII.



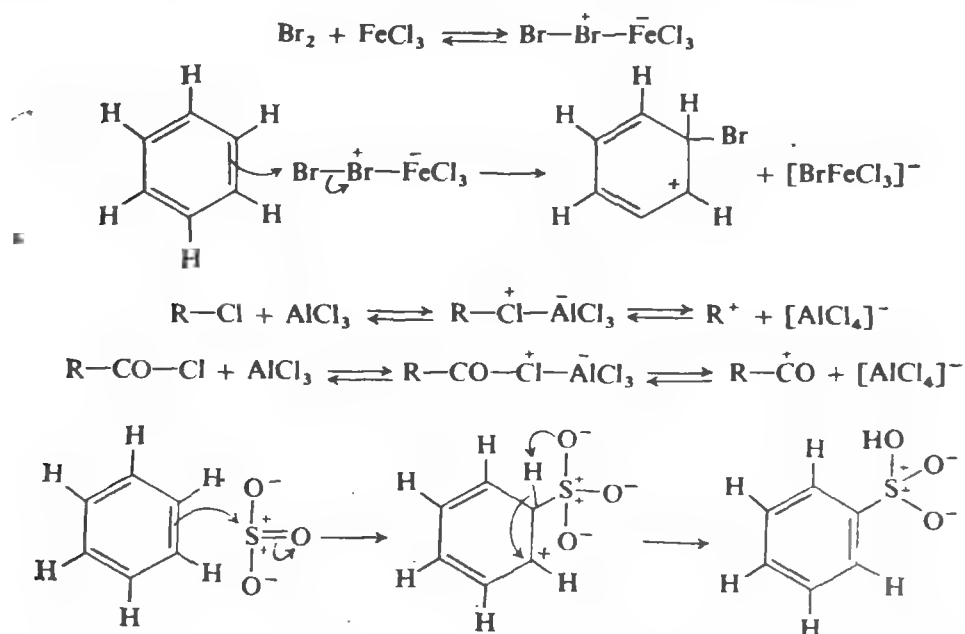
Различие между реакциями алкенов и ароматических углеводородов заключается во второй стадии. Карбокатион, образующийся при электрофильной атаке на алкен, быстро реагирует с анионом (Y^-). Если аналогичная реакция произойдет с карбокатионом XII, то образуется продукт XIV, уже не обладающий ароматической структурой. Для того чтобы превратить ароматическое соединение в неароматическое, необходим возврат 150 кДж/моль — энергии резонанса, выделившейся при образовании ароматических π -орбиталей (разд. 3.5). Реакции присоединения к ароматическим соединениям, аналогичные соответствующим реакциям алкенов, являются крайне невыгодными, тем более что существует более легкий альтернативный путь — замещение.

Имеется немало данных о реагентах, участвующих в различных реакциях электрофильного замещения, перечисленных выше. В результате детального изучения реакции нитрования установлено, что процесс осуществляется путем атаки на ароматическое кольцо нитроний-катиона (NO_2^+). Он образуется в нитрующей смеси при взаимодействии азотной и серной кислот:

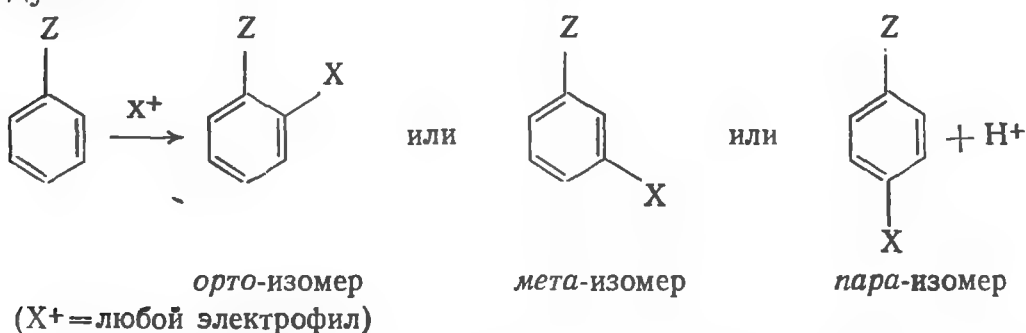


Отсюда становится ясна роль серной кислоты при нитровании. Добавлять ее для связывания воды, образующейся в процессе реакции, не нужно, так как нитрование — необратимая реакция. При нитровании можно использовать и другую сильную кислоту, которая, протонируя азотную кислоту, будет генерировать в реакционной среде нитроний-катион (например, HClO_4). Оснований для сомнения в существовании нитроний-катиона нет, тем более что выделены кристаллические соли нитрония [например, $\text{NO}_2^+\text{ClO}_4^-$, $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$, $\text{NO}_2^+\text{NO}_3^-$ (твердый N_2O_5)]. Электрофильные частицы, участвующие в галогенировании или реакции Фриделя — Крафта, менее изучены, чем нитроний-катион. Возможно, что в этих реакциях электрофильный центр возникает при образовании комплекса с галогенидом металла, который либо сам реагирует как электрофил, либо генерирует катионоидную частицу.

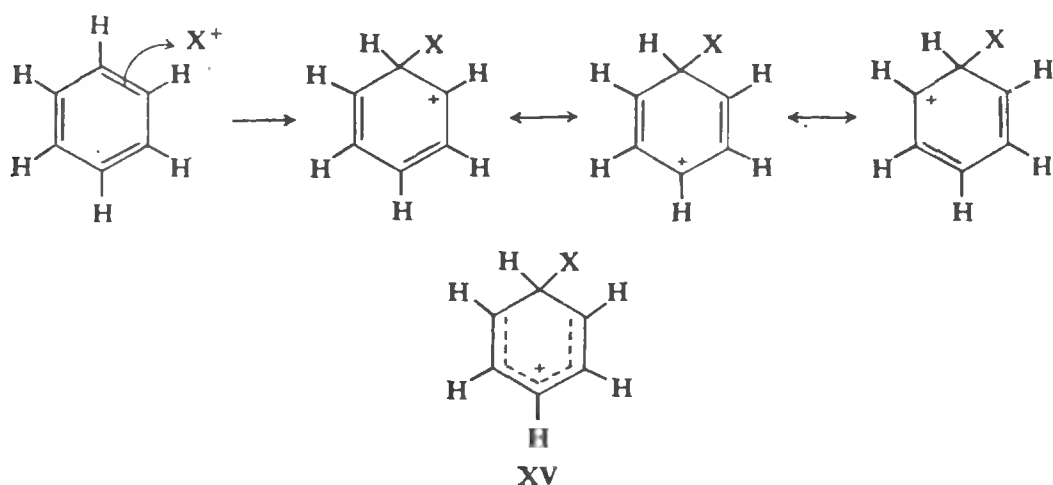
Сульфирование осуществляется путем атаки на бензольное кольцо триоксида серы, который сам является сильным электрофилом.



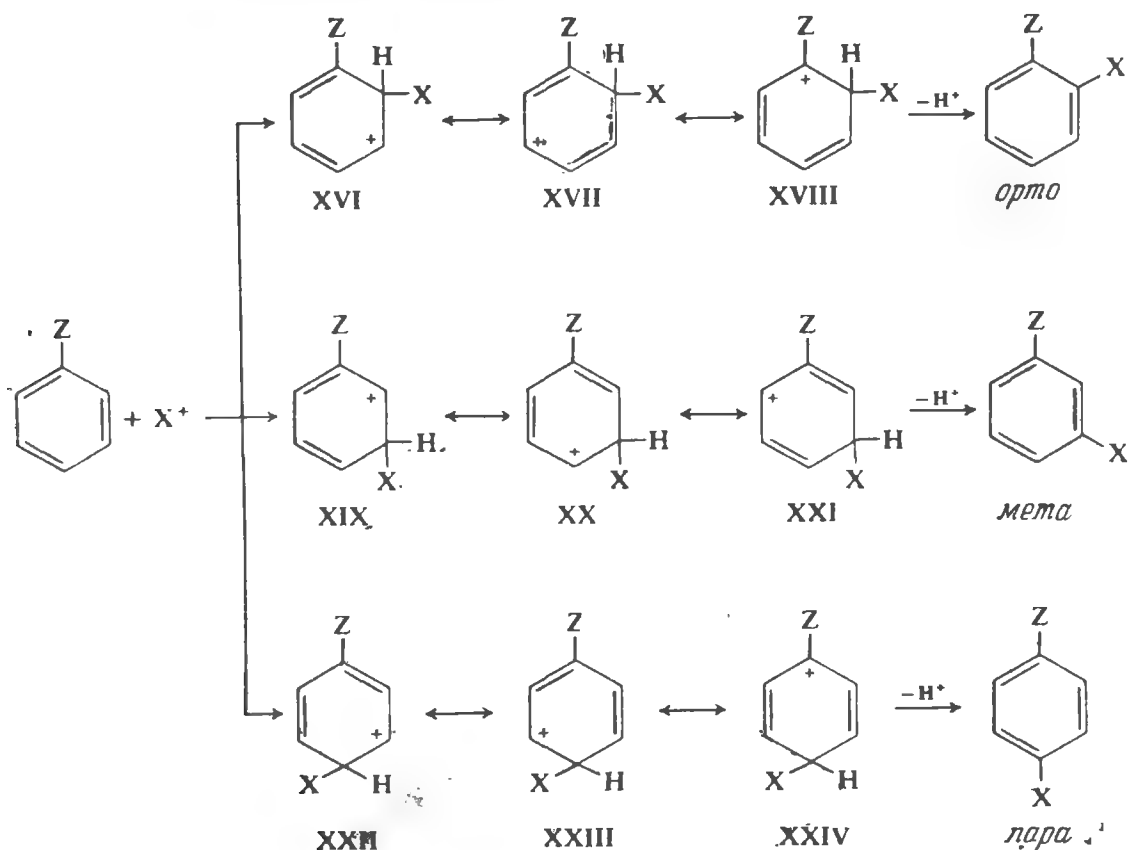
Ориентация замещения. На данной стадии целесообразно рассмотреть влияние заместителя, уже имеющегося в бензольном кольце, на направление электрофильной атаки. Четко установленная эквивалентность всех шести атомов углерода в бензольном кольце обуславливает существование только одного изомера для любого монозамещенного бензола. Дальнейшее замещение может привести к образованию трех дизамещенных продуктов:



Установлено, что положение бензольного кольца, атакуемое электрофилом X⁺, определяется природой заместителя Z. Это можно объяснить, рассматривая строение промежуточного карбокатиона. Когда электрофил присоединяется к ароматической системе, образовавшийся карбокатион, являясь резонансным гибридом трех канонических структур, стабилизируется за счет распределения положительного заряда по нескольким углеродным атомам (разд. 1.2.1). Иногда это обозначается структурой XV. Когда в бензольное кольцо вводится второй заместитель, для каждого промежуточного карбокатиона, образовавшегося в результате *орто*-, *пара*- и *мета*-замещения, также существует по три канонические структуры (XVI—XXIV). Следу-

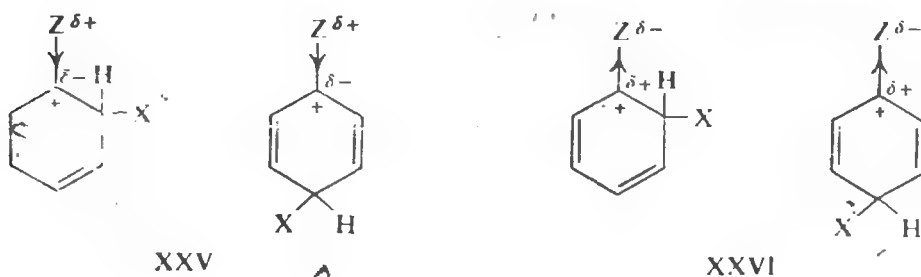


ет отметить, что в случае *орто*- и *пара*-замещения имеется дополнительная каноническая структура (XVIII или XXIV), где положительный заряд сосредоточен на атоме углерода, непосредственно соединенном с заместителем Z. Для промежуточного карбокатиона, образующегося при *мета*-замещении, подобная структура невозможна. Взаимодействие группы Z с положительным зарядом на атоме углерода определяет, какой карбокатион является более энергетически выгодным и какой изомер образуется в конечном счете.



Необходимо хорошо представлять себе, что совсем незначительные изменения в энергии одной из канонических структур могут оказать существенное влияние на легкость образования резонансного карбокатиона. Имея это в виду, можно рассмотреть три случая в зависимости от природы заместителя Z .

1. Z — менее электроотрицательная группа, чем соседний атом углерода, и не имеет свободной пары электронов на атоме, связанном с бензольным кольцом. В этом случае заместитель Z может стабилизировать структуру XVIII или XXIV только за счет индуктивного перемещения электронов к соседнему атому углерода (XXV). В результате этого взаимодействия резонансный карбокатион, возникающий при *орто*- и *пара*-замещении, образуется легче, чем соответствующий интермедиат при *мета*-замещении, где такое взаимодействие исключено. Таким образом, рассматриваемый тип заместителей приводит при электрофильном замещении преимущественно к образованию *орто*- и *пара*-продуктов.



2. Z — более электроотрицательная группа, чем соседний атом углерода, и не имеет свободной пары электронов на атоме, связанном с бензольным кольцом. Здесь перемещение электронов от атома углерода к заместителю Z приводит к увеличению положительного заряда на углеродном атоме в структурах XVIII и XXIV, XXVI. Такая дестабилизация указанных канонических структур затрудняет образование резонансных карбокатионов. Более выгодным и преобладающим является *мета*-замещение, при котором исключается подобное дестабилизирующее взаимодействие.

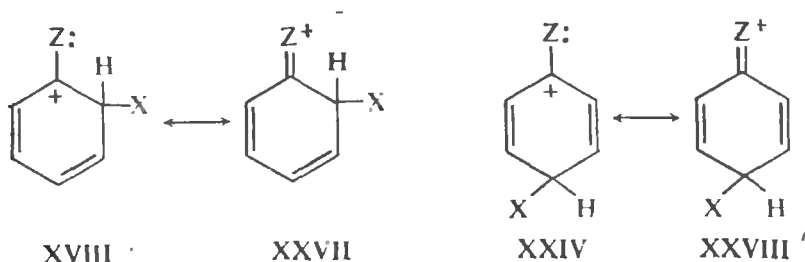
3. Группа Z имеет свободную пару электронов на атоме, связанном с бензольным кольцом. В этом случае независимо от электроотрицательности заместителя Z имеет место мезомерное взаимодействие (разд. 1.2.1). При этом для карбокатиона, образующегося при *орто*- или *пара*-замещении, возникает четвертая каноническая структура (XXVII, XXVIII), чего не происходит в случае *мета*-замещения. Увеличение числа канонических структур означает понижение энергии образования (иными сло-

Таблица 3.3.

Заместитель Z	Тип	Положение электрофильной атаки на C_6H_5
Алкил, например CH_3	I	орто, пара
$-CH_2Cl$	I	орто, пара
$-CHCl_2^a$	I и II	орто, мета, пара
$-CCl_3$	II	мета
$-CH=CH_2$	III	орто, пара
$-CHO$	II	мета
$-COR$	II	мета
$-COOH$	II	мета
$-COOR$	II	мета
$-CONH_2$	II	мета
$-NH_2$	III	орто, пара
$-NHR$	III	орто, пара
$-NR_2$	III	орто, пара
$-N^+R_3$	II	мета
$-NO_2$	II	мета
$-OH$	III	орто, пара
$-OR$	III	орто, пара
$-SH$	III	орто, пара
$-SR$	III	орто, пара
$-SO_3H$	II	мета

^a Электроотрицательность группы $-CHCl_2$ такова, что она занимает промежуточное положение между типами I и II, в результате чего электрофильная атака направляется во все положения приблизительно с одинаковой легкостью.

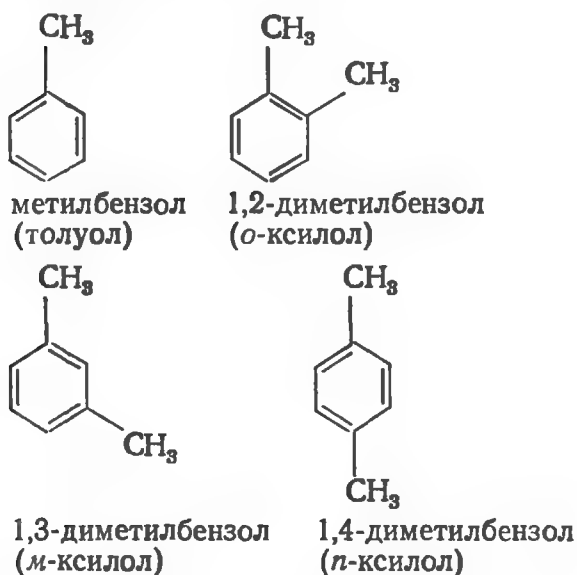
вами, повышение легкости образования) промежуточного карбокатиона. В результате этого заместители Z третьего типа при электрофильном замещении дают практически исключительно орто- и пара-продукты. Аналогичным образом действует алкенильная группа ($-CH=CH_2$), где роль свободной электронной пары играет двойная связь.



В табл. 3.3 приведены наиболее широко распространенные заместители, классифицированные по трем типам, описанным выше.

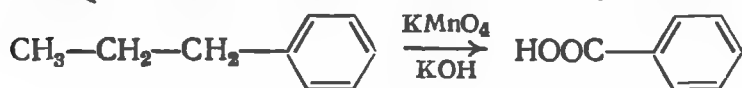
3.6. Алкилбензолы

Алкилбензолы могут быть синтезированы по реакции Фриделя — Крафтса (разд. 3.5.2). Это жидкости или твердые вещества, получаемые в промышленности либо из каменного угля, либо различными способами из нефти. По физическим свойствам алкилбензолы сходны с бензолом. Некоторые простейшие алкилбензолы более известны под тривиальными названиями, например:

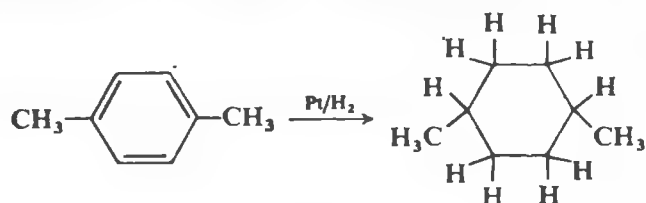


3.6.1. Реакции алкилбензолов

1. При окислении алкилбензолов обычно затрагиваются боковые цепи. Сильные окислители превращают алкилбензолы в соответствующие ароматические карбоновые кислоты:

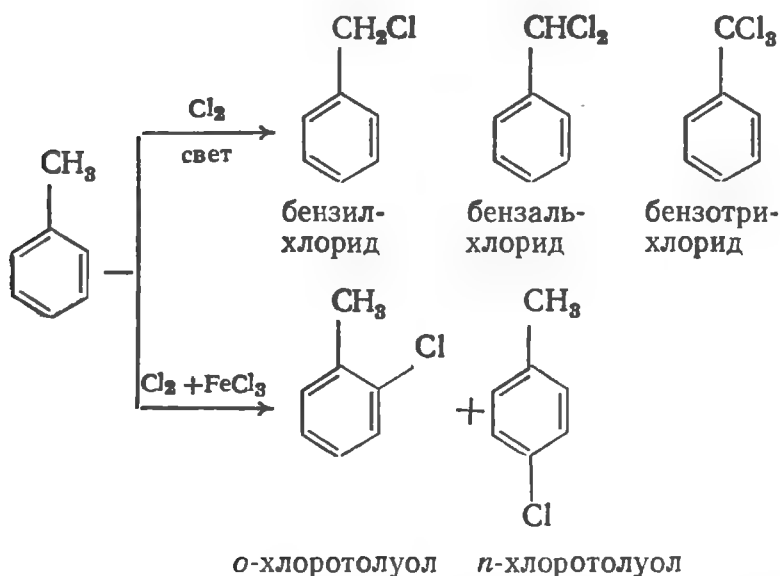


2. Каталитическое восстановление алкилбензолов дает соответствующие циклогексановые производные:

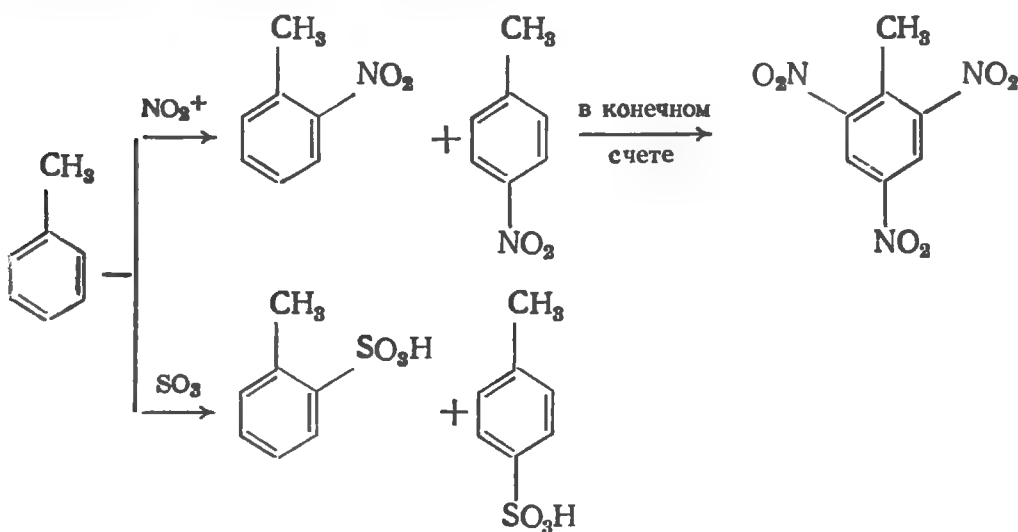


3. Галогенирование алкилбензолов может идти либо по боковой цепи, либо по бензольному кольцу. Под действием света протекает радикальное галогенирование боковой цепи (разд. 3.1.3), в присутствии катализатора преобладает электро-

фильное замещение бензольного кольца:



4. Электрофильное замещение бензольного кольца алкилбензолов приводит к образованию преимущественно *орто*- и *пара*-замещенных продуктов:



Задачи

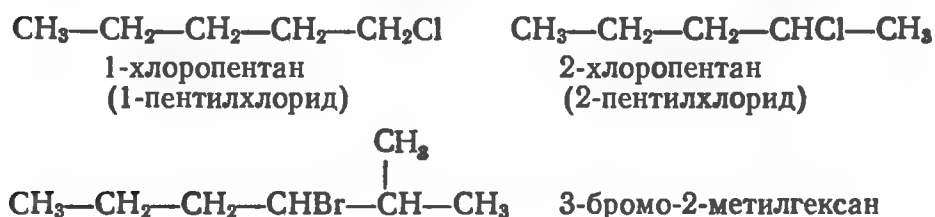
1. Изобразите структурные формулы всех изомерных соединений, имеющих формулу C_7H_{16} . В каждом случае дайте систематическое название.
2. Изобразите структурные формулы для всех моноклоропроизводных 2-метилбутана. По какому механизму происходит образование этих соединений из 2-метилбутана и хлора на солнечном свете?
3. Изобразите структурные формулы всех алкенов C_7H_{14} , которые при каталитическом гидрировании могут образовать 3-метилгексан. Какой из этих алкенов при реакции с озоном может дать метаналь (формальдегид) HCHO ?
4. Как можно показать химическими методами, что два алкена представляют собой *цис*- и *транс*-изомеры?

5. Какой продукт образуется при взаимодействии бут-1-ена и монохлорида иода (ICl)?
6. Осуществите наиболее рациональным способом синтез $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ из этилена, хлора и воды по механизму, исключающему предварительное образование хлорноватистой кислоты (HOCl).
7. Установлено, что при медленном прибавлении к суспензии гекс-1-ена в водном растворе хлорида натрия образуются следующие продукты: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHClCH}_2\text{Br}$ и $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHONCH}_2\text{Br}$. Изобразите схему механизма реакции. Почему не происходит образование следующих веществ: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHONCH}_2\text{Cl}$ и $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHBrCH}_2\text{Cl}$?
8. Предложите схему получения бутан-2-она исходя из ацетилена?
9. Сколько может существовать моонитропроизводных 1-гидрокси-3-метилбензола? Какое из этих соединений будет образовываться с наименьшим выходом при нитровании 1-гидрокси-3-метилбензола?
10. Пропен и бензол реагируют друг с другом в присутствии фосфорной кислоты с образованием 2-фенилпропана. Каков механизм этой реакции и почему не образуется 1-фенилпропан?

Простые органические галогенопроизводные

4.1. Алкилгалогениды

Алкилгалогениды представляют собой производные алкенов, в которых один из атомов водорода замещен на галоген. Называть эти соединения можно двумя способами: либо комбинируя название алкильного радикала с названием аниона галогена (несмотря на то, что соединение является, несомненно, ковалентным), например этилбромид, либо более систематическим методом, обозначая цифрой положение галогена в родоначальном алкане, например 2-йодобутан. Второй способ — единственно возможный для галогенопроизводных высших алканов, где надо различать несколько изомерных соединений.



4.1.1. Получение алкилгалогенидов

1. Прямое галогенирование алканов (разд. 3.1.3) плохо подходит для получения алкилгалогенидов, так как обычно при этой реакции образуется сложная смесь продуктов.

2. Гидрогалогенирование олефинов приводит к образованию алкилгалогенидов (разд. 3.3.3):

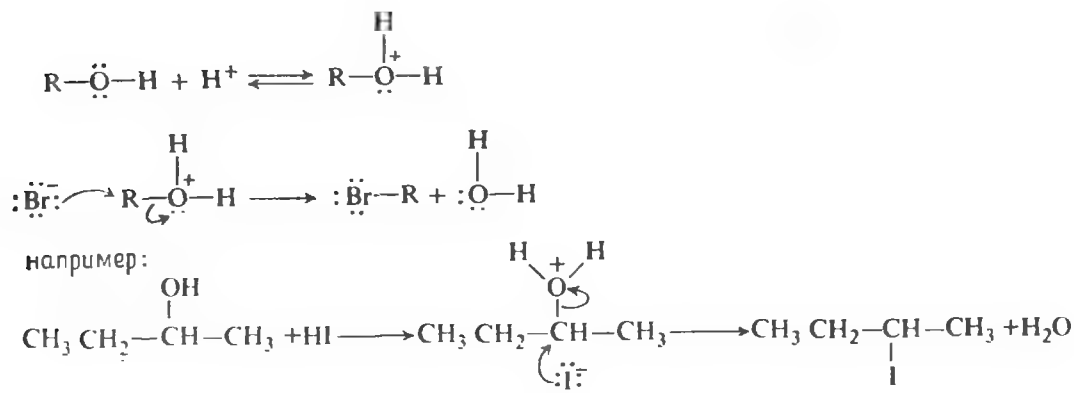


3. Спирты реагируют с галогеноводородами, давая алкилгалогениды:



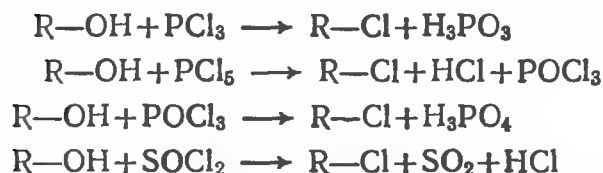
Эта реакция протекает в две стадии. Первоначальное протонирование гидроксильной группы под действием галогеноводорода приводит к образованию иона оксония. На второй стадии ион оксония подвергается нуклеофильной атаке анионом гало-

гена (см. ниже), в результате чего происходит элиминирование воды и образуется алкилгалогенид.

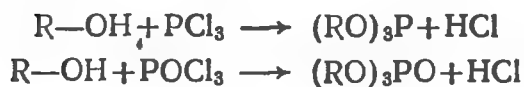


Хлороводород обычно реагирует со спиртом очень медленно, бромоводород и иодоводород легко превращают спирты в соответствующие галогениды. Фтороводород в аналогичную реакцию со спиртами не вступает.

4. Спирты реагируют с рядом галогенидов неметаллов (главным образом галогенидами фосфора), давая алкилгалогениды. В качестве побочных продуктов образуется незначительное количество эфиров неорганических кислот.



Аналогично протекают реакции с PBr_3 и PI_3 . Следует иметь в виду, что одновременно могут происходить следующие реакции:



4.1.2. Свойства алкилгалогенидов

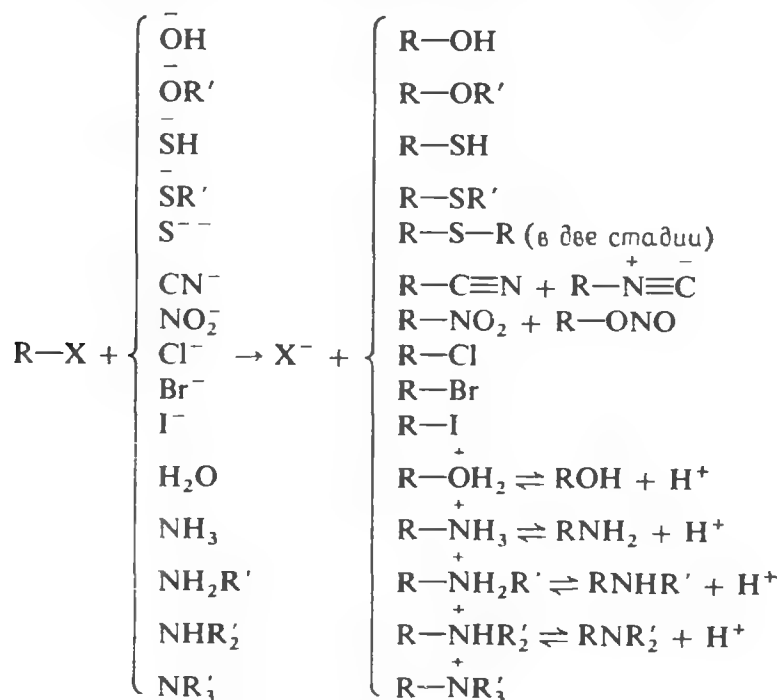
Низшие алкилгалогениды представляют собой нейтральные газы и жидкости. Они нерастворимы в воде, но легко растворимы в органических растворителях. Этилхлорид (т. кип. $12,5^\circ\text{C}$) используется как местное анестезирующее средство, поскольку при разбрызгивании на коже легколетучей жидкости последняя испаряется, охлаждая ткань и вызывая тем самым ее анестезию.

4.1.3. Реакции алкилгалогенидов

А. Реакции нуклеофильного замещения. Наиболее важными реакциями алкилгалогенидов являются те, в которых атом галогена замещается на другой атом или группу. Известно немало реакций подобного типа, каждая из которых может служить примером осуществления одного из следующих процессов:



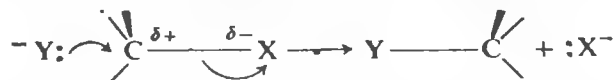
где R — алкильная группа, X — галоген, а Y[−] и Z — нуклеофилы (разд. 2.1). Все реакции, перечисленные ниже, относятся к указанному типу. Следует отметить, что катион, связанный с анионом Y[−], не оказывает ощутимого влияния на направление реакции, например гидроксиды лития, натрия, калия, магния, кальция или бария все в одинаковой степени эффективны в превращении алкилгалогенидов в соответствующие спирты.



R = алкильная группа ; X = галоген

Перечисленные выше реакции осуществляются по одному из двух механизмов. Высокая электроотрицательность атома галогена обуславливает поляризацию связи C—X в алкилгалогениде, в результате чего на атоме углерода возникает частичный положительный заряд. Нуклеофил, обладающий свободной парой электронов, может отдать электроны положительно заряженному углеродному атому. Однако поскольку атом углерода ограничен максимальной ковалентностью 4, то любое предоставление

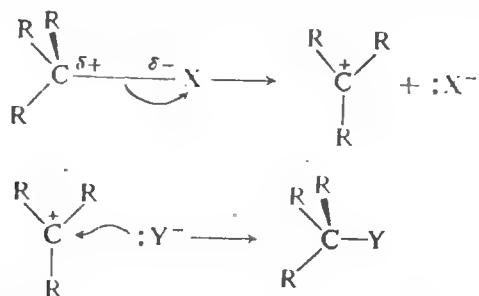
ему электронов должно вызвать соответствующее перемещение электронной плотности в связи C—X по направлению к атому галогена. Таким образом, одновременно происходят атака нук-



леофила на атом углерода с образованием новой ковалентной связи и уход атома галогена в виде аниона. Поскольку взаимодействие нуклеофила Y^- и атома углерода наиболее выгодно при условии, когда Y^- , C и X лежат на одной прямой, то нуклеофил должен приближаться к алкилгалогениду со стороны, противоположной той, от которой в конечном счете уйдет анион X^- . Этот механизм известен как «бимолекулярное нуклеофильное замещение» и обозначается S_N2 . Важный аспект механизма S_N2 , который детально будет рассмотрен в разд. 14.2, связан с тем, что в процессе нуклеофильного замещения происходит обращение пирамидального окружения углеродного атома тремя связанными с ним группами (см. приведенную ниже схему).

Альтернативный механизм действует в том случае, когда углеродный атом, связанный с атомом галогена, имеет в качестве заместителей три алкильные группы, например $(CH_3)_3C-Cl$. В рассматриваемом примере объемные алкильные заместители препятствуют близкому подходу нуклеофила к электронодефицитному углеродному атому. В таких случаях реакция протекает в две стадии.

На первой стадии происходит медленная ионизация алкилгалогенида с образованием карбокатиона и аниона галогена. Затем следует очень быстрое взаимодействие нуклеофила с карбокатионом, приводящее к продукту нуклеофильного замещения. Следует заметить, что высокозамещенные карбокатио-



ны, образующиеся при осуществлении нуклеофильного замещения в две стадии, это как раз те катионы, которые в принципе наиболее легко образуются (разд. 3.3.3). Описываемый механизм известен как «мономолекулярное нуклеофильное замещение» (S_N1). Пространственный аспект этого механизма, существенно отличающийся от соответствующих закономерностей механизма S_N2 , будет описан в разд. 14.2.

В качестве «уходящей группы» при нуклеофильном замещении не обязательно должен выступать анион галогена. Некоторые другие электроотрицательные группы, которые при гетеролитическом расщеплении связи с углеродом (разд. 2.1) дают стабильную молекулу или ион, также могут играть роль уходящей группы. Пример реакции подобного типа был приведен ранее при рассмотрении метода получения алкилгалогенидов из спиртов. Образовавшийся при протонировании ион оксония ($R-\overset{+}{O}H_2$) подвергался типичной нуклеофильной атаке галогенид-ионом, в результате чего происходило элиминирование воды и образование алкилгалогенида (уходящая группа — молекула воды).

Вообще хорошими уходящими группами являются те, которые уходят как сопряженные основания* сильных кислот. Таким образом, хлор и бром, относящиеся к хорошим уходящим группам, уходят в виде анионов Cl^- и Br^- , являющихся сопряженными основаниями сильных кислот HCl и HBr . В то же время $-OH$, $-OCH_3$ и $-NH_2$ — очень плохие уходящие группы, поскольку OH^- , OCH_3^- и NH_2^- — сопряженные основания очень слабых кислот H_2O , CH_3OH и NH_3 . Протонирование группы может, однако, перевести ее из плохой уходящей группы в хорошую, как это было в предыдущем примере с гидроксильной группой. После протонирования произошло отщепление молекулы воды — хорошей уходящей группы, так как H_2O является сопряженным основанием сильной кислоты — иона оксония H_3O^+ .

Некоторые нуклеофилы, обладающие несколькими свободными электронными парами, могут иметь два реакционных центра и при реакции нуклеофильного замещения будут давать два или более продуктов. Примером поведения подобного рода может служить взаимодействие с цианид- и нитрит-анионами, строение которых изображено на следующей схеме:



Нуклеофильная атака этими частицами приводит к образованию смеси продуктов, как это было показано выше.

Б. Другие реакции алкилгалогенидов рассматриваются в соответствующих разделах: восстановление до алканов при каталитическом гидрировании (разд. 3.1.1) или с помощью алюмогидрида лития (разд. 3.1.1), реакция Вюрца (разд. 3.1.1), реакция Фриделя — Крафтса (разд. 3.5.2), дегидрогалогенирование до алкенов под действием сильных оснований (разд. 3.3.1).

* Когда две частицы превращаются друг в друга за счет отрыва или присоединения протона, например $H^+ + X \rightleftharpoons HX^+$, то X является сопряженным основанием HX^+ , а HX^+ — сопряженной кислотой X .

4.2. Непредельные галогениды

Галогенопроизводные алкенов могут быть двух типов. К первому относятся те соединения, в которых атом галогена непосредственно связан с одним из углеродных атомов, соединенных между собой двойной связью (sp^2 -гибридизация). Непредельные галогениды второго типа имеют в своем составе атом галогена, связанный с насыщенным (sp^3 -гибридизованным) углеродным атомом, находящимся на некотором расстоянии от двойной связи. Типичные примеры — винилхлорид и 5-бромогекс-1-ен:



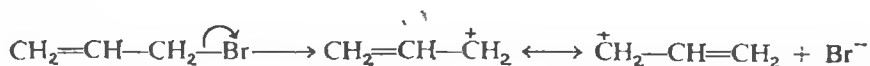
Реакционная способность этих двух типов галогеналкенов сильно различается. Винилгалогениды и аналогичные им соединения реагируют с нуклеофилами значительно медленнее, чем соответствующие насыщенные алкилгалогениды. Структура винилхлорида наиболее точно описывается как резонансный гибрид двух канонических структур:



Нуклеофильное замещение, приводящее к вытеснению аниона хлора, становится затрудненным из-за наличия частичного положительного заряда на атоме хлора. На реакции электрофильного присоединения к двойной связи указанный эффект не оказывает существенного влияния, поэтому винилгалогениды проявляют обычные свойства алкенов.

Непредельные галогениды, содержащие галогены вдали от двойной связи, обладают свойствами обычных алкилгалогенидов. Однако в том случае, когда галоген соединен с насыщенным углеродным атомом, расположенным по соседству с двойной связью, например аллилбромид $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Br}$, его реакционная способность во много раз больше, чем соответствующих алкилгалогенидов.

Аллилгалогениды обычно довольно легко подвергаются нуклеофильному замещению по S_N1 -механизму, предполагающему промежуточное образование резонансно-стабилизированного карбокатиона:



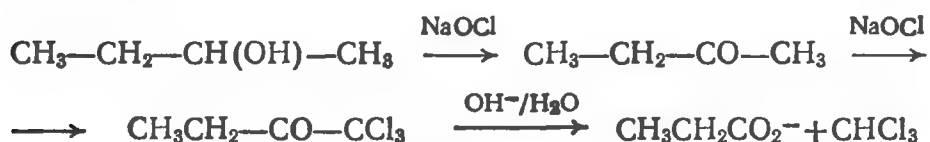
Рассредоточение положительного заряда по нескольким углеродным атомам снижает потенциал (другими словами, энергию) этого карбокатиона. Гетеролитическое расщепление связи аллил — галоген осуществляется легче, чем связи алкил — гало-

ген, поскольку в первом случае требуется меньшее количество энергии для образования соответствующего карбокатиона. В результате своей высокой реакционной способности аллилгалогениды и аллильные производные часто вызывают на коже образование пузырей и являются лакриматорами. Такое физиологическое действие основано на легко протекающей реакции образующихся карбокатионов со слабыми нуклеофильными центрами белков живой ткани.

4.2.1. Некоторые алифатические полигалогенопроизводные

Хлороформ (трихлорометан) CHCl_3 — бесцветная тяжелая жидкость с т. кип. 61°C , не смешивается с водой, имеет тошнотворный сладкий запах. Ранее широко использовался как анестезирующее средство, в настоящее время вследствие своей токсичности не применяется.

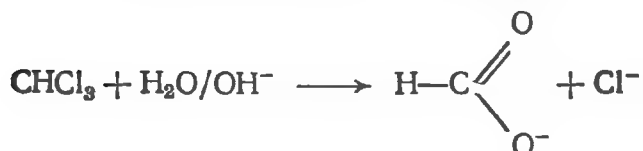
Хлороформ получают при взаимодействии гипохлоритов с ацетальдегидом, метилкетонами или соответствующими спиртами. Последние первоначально окисляются в карбонильные соединения.



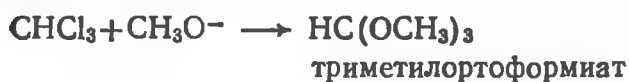
Обычно для промышленного получения хлороформа используются хлорная известь $[\text{CaCl}(\text{OCl})]$ и ацетон (CH_3COCH_3), ацетальдегид (CH_3CHO) или этанол ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Для хлороформа характерны следующие реакции:

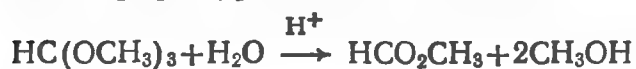
1. При гидролизе хлороформа под действием водной щелочи медленно образуются формиаты:



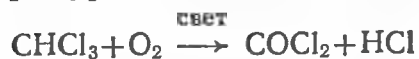
но при реакции со щелочными алкоксидами получают эфиры гипотетической ортомуравьиной кислоты:



Эти ортоэфиры устойчивы в щелочной среде, но в присутствии кислоты быстро реагируют с водой, давая обычный сложный эфир муравьиной кислоты:



2. Хлороформ не горит, но на свету или при высокой температуре медленно окисляется кислородом, давая фосген:



Промышленный хлороформ хранят в темных бутылках, для ингибирования реакции с кислородом в него добавляют следы этанола.

Иодоформ CHI_3 — светло-желтое твердое вещество с т. пл. 120°C , обладает характерным запахом. Нерастворим в воде. Используется как антисептическое средство. Методы получения иодоформа сходны с методами синтеза хлороформа с той лишь разницей, что вместо гипохлоритов применяются гипоиодиты. Реакция образования иодоформа ранее использовалась как тест на наличие групп $\text{CH}_3\text{—CO—R}$ или $\text{CH}_3\text{—CHON—R}$ (где R — водород, алкил или арил). В настоящее время этот тест заменяется более надежными физическими методами.

Иодоформ в присутствии света медленно окисляется воздухом с образованием иода, оксида углерода и диоксида углерода.

Четыреххлористый углерод (тетрахлорид углерода) CCl_4 — бесцветная тяжелая жидкость с т. кип. 76°C , получается при хлорировании метана (разд. 3.1.3) или дисульфида углерода:



CCl_4 не смешивается с водой, но является хорошим растворителем для многих органических соединений, отсюда следует его широкое применение в сухой чистке. Четыреххлористый углерод обладает неприятным запахом и токсичен: длительное воздействие паров приводит к тяжелому гепатиту и поражению почек; кроме того, он легко проникает через кожу.

Четыреххлористый углерод чрезвычайно инертен по отношению к большинству реагентов. Он совершенно не горит, поэтому в прошлом его использовали в огнетушителях. При высокой температуре CCl_4 реагирует с кислородом, давая фосген COCl_2 . Под действием перегретой воды при 250°C CCl_4 с большим трудом гидролизуется, при этом образуется диоксид углерода и хлороводород.

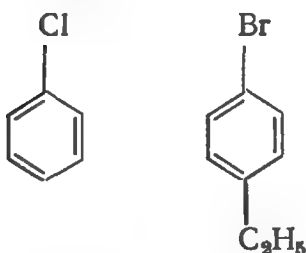
Некоторые другие полихлоропроизводные простых алканов и алкенов широко применяются как растворители, например CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$, $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$, $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$. Они обладают меньшей реакционной способностью, чем простые алкилгалогениды, но так же, как хлороформ и четыреххлористый углерод, все токсичны и дают при высокотемпературном окислении фосген (например, такая реакция может происходить при вдыхании паров через конец тлеющей сигареты). Все полигалогенопроизводные могут реагировать со взрывом со щелочными металлами или порошкообразным алюминием или магнием.

Трихлорэтилен используется как ингаляционное анестезирующее средство. Ряд фторопроизводных алканов широко применяется в качестве охлаждающих веществ и аэрозольных наполнителей (CFCl_3 , CF_2Cl_2 , $\text{CClF}_2\text{CClF}_2$), а также в огнетушителях (CBrClF_2). Все эти соединения, как правило, химически инертны и обладают низкой токсичностью. Галотан CF_3CHBrCl широко используется как ингаляционное анестезирующее средство.

4.2.2. Ароматические галогеносодержащие соединения

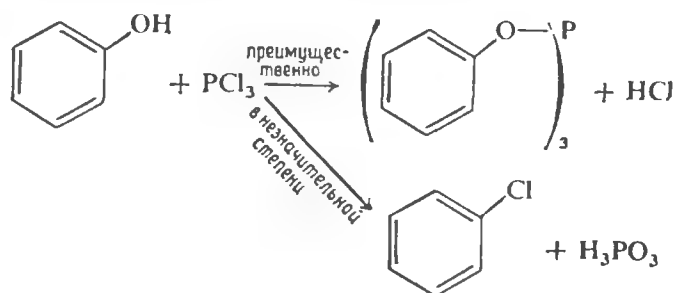
4.2.2.1. Арилгалогениды

Арилгалогениды — это ароматические соединения, содержащие галоген в качестве заместителя в ароматическом кольце, например:



хлоробензол 4-бромэтилбензол

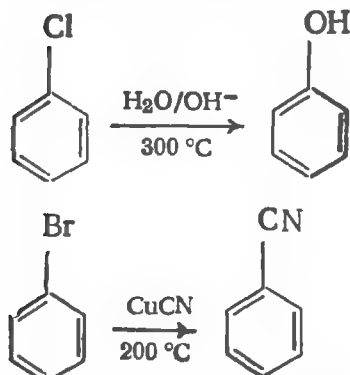
Их можно получить или галогенированием родоначальных углеводородов в присутствии подходящего катализатора (разд. 3.5.2), или из соответствующего первичного амина через соль диазония (разд. 6.5.1). При взаимодействии соответствующих гидроксипроизводных (фенолов) с галогенидами фосфора выход арилгалогенидов очень мал, в основном образуются эфиры фосфорной или фосфористой кислот:



Арилгалогениды представляют собой нейтральные жидкости или твердые вещества с плотностью больше единицы, нерастворимые в воде, но легко растворимые в большинстве органических растворителей.

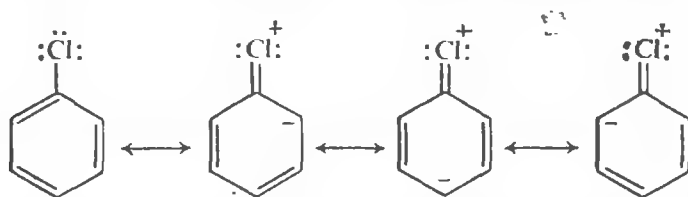
Арилгалогениды так же, как винилгалогениды, характеризуются большой инертностью по отношению к нуклеофилам. Для

проведения реакций нуклеофильного замещения необходимо применять очень жесткие условия. Таким образом, хлоробензол нельзя подвергнуть гидролизу под действием водной щелочи даже при 100 °С, реакция начинается только под давлением при 300 °С. Также трудно заместить атом галогена на цианидную группу. Бромобензол (но не хлоробензол) реагирует с цианидом меди только при 200 °С.



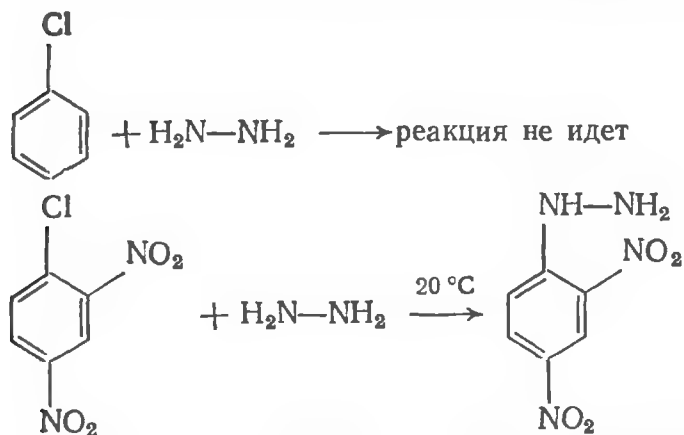
N.B. Ни одна из этих реакций не осуществляется по механизмам, описанным выше для реакций нуклеофильного замещения алкилгалогенидов

Указанная устойчивость арилгалогенидов обусловлена, по-видимому, резонансом следующих канонических структур:



Частичный положительный заряд, наведенный на атоме галогена, препятствует протеканию реакций нуклеофильного замещения (сравни с описанными в разд. 4.2 винилгалогенидами).

Реакционная способность арилгалогенидов в реакциях нуклеофильного замещения может увеличиться при наличии электроотрицательных заместителей в бензольном кольце в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к атому галогена, например:



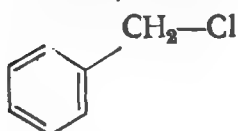
хлоро-2,4-динитробензол

2,4-динитрофенилгидразин

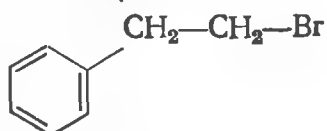
Реакции электрофильного замещения с арилгалогенидами осуществляются с образованием *орто*- и *пара*-замещенных продуктов (разд. 3.5.2).

4.2.2.2. Ароматические галогенопроизводные, содержащие атом галогена в боковой цепи

Галогенопроизводные алкилбензолов могут иметь заместитель или в ароматическом кольце, или в боковой цепи. Первая группа соединений является типичными арилгалогенидами, в то время как соединения второй группы обладают свойствами алкилгалогенидов. Ниже приведены примеры галогенопроизводных, замещенных в боковой цепи:

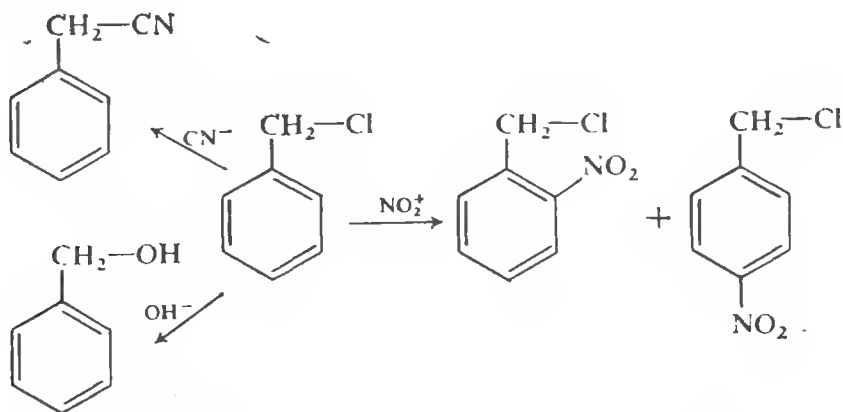


бензилхлорид



1-бromo-2-фенилэтан

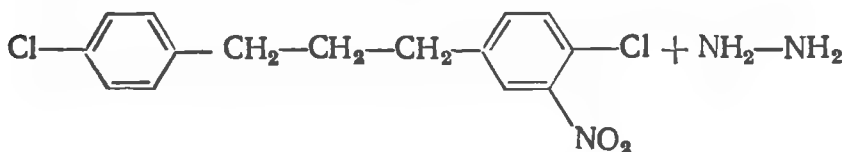
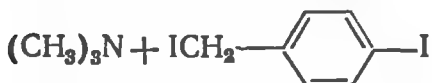
Методы синтеза соединений, содержащих галоген в боковых цепях, аналогичны методам, используемым при получении алкилгалогенидов (разд. 4.1.1). Так же как алкилгалогениды, галогенопроизводные алкилбензолов с атомом галогена в боковой цепи легко реагируют с нуклеофилами (например, с OH^- , CN^- , NH_3); с другой стороны, указанные соединения подвергаются электрофильному замещению в ароматическом кольце (разд. 3.5.2)



Соединения, в которых атом галогена соединен с атомом углерода, соседним с ароматическим кольцом (например, бензилбромид $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—Br}$ или 1-хлоро-1-фенилэтан $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CHCl—CH}_3$), проявляют значительно большую активность в реакциях нуклеофильного замещения по сравнению с соединениями, в которых галоген находится дальше от бензольного кольца (сравни с описанными в разд. 4.2 аллилгалогенидами). Вследствие этого бензилгалогениды и аналогичные им соединения склонны проявлять свойства лакриматоров.

Задачи

1. Какой основной продукт образуется при взаимодействии следующих пар реагентов? В каждом случае второй реагент берется в большом избытке.



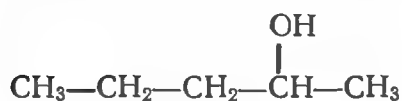
2. Реакционная способность перечисленных ниже соединений при взаимодействии с нуклеофилами существенно возрастает с увеличением числа фенильных групп: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CHCl}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CCl}$. Все эти вещества реагируют по $\text{S}_{\text{N}}1$ -механизму. Можно ли провести корреляцию между реакционной способностью этих соединений и степенью делокализации положительного заряда в промежуточном карбокатионе? Ожидается ли подобное различие в реакционной способности следующих веществ: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$ и $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CC}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$?

3. Какие продукты могут образоваться при взаимодействии метилиодида со следующими соединениями (см. задачи к гл. 2): KNO_2 , LiN_3 , NaNCS ?

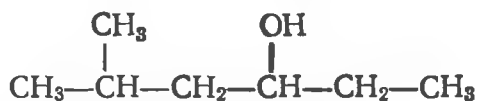
Простые органические кислород- и серусодержащие соединения

5.1. Спирты

Моногидроксипроизводные алканов и циклоалканов называются спиртами. Присутствие гидроксильной группы в молекуле обозначается префиксом «гидрокси» или суффиксом «-ол» в систематическом названии:



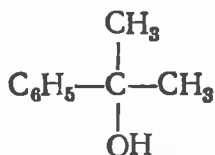
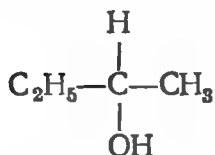
2-гидроксипентан
(пентан-2-ол)



4-гидрокси-2-метилгексан
(2-метилгексан-4-ол)

Кроме того, некоторые из низших спиртов сохранили свои старые тривиальные названия (табл. 5.1).

Используется также номенклатура, согласно которой спирты рассматриваются как производные метанола, называемого в этой системе «карбинол». Замещение атомов водорода в метильной группе обозначается следующим образом:



метилэтилкарбинол диметилфенилкарбинол

Несмотря на то, что в некоторых случаях эта номенклатура употребляется в данной книге, широко мы ею пользоваться не будем, так как она неудобна для названия сложных соединений.

Из-за некоторых различий в химических свойствах спирты обычно делятся на три класса: первичные, вторичные и третичные в соответствии с числом водородных атомов, которые соединены с атомом углерода, связанным со спиртовой группой. Первичные спирты содержат группу $-\text{CH}_2\text{OH}$, вторичные — группу

$\diagup \text{CHOH}$, а третичные спирты не имеют атомов водорода у интересующего нас углеродного атома и содержат в своем составе группу $\diagup \text{C}-\text{OH}$. Представителей всех этих трех групп спиртов можно найти среди изомерных бутиловых спиртов, формулы

Таблица 5.1. Номенклатура спиртов

Формула	Систематическое название	Тривиальное название ^а
CH ₃ OH	Метанол	Метиловый спирт
CH ₃ CH ₂ OH	Этанол	Этиловый спирт
CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	Пропан-1-ол	<i>n</i> -Пропиловый спирт
CH ₃ CH(OH)CH ₃	Пропан-2-ол	Изопропиловый спирт
CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂ OH	Бутан-1-ол	<i>n</i> -Бутиловый спирт
CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Бутан-2-ол	<i>втор</i> -Бутиловый спирт
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	2-Метилпропан-1-ол	Изобутиловый спирт
(CH ₃) ₃ COH	2-Метилпропан-2-ол	<i>трет</i> -Бутиловый спирт

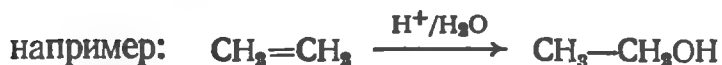
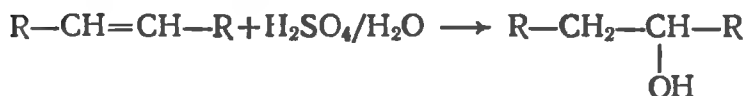
^а *n*, *втор* и *трет* обозначают нормальный, вторичный, третичный соответственно.

которых приведены выше: *n*-бутиловый и изобутиловый спирты относятся к первичным спиртам, а названия *втор*-бутиловый и *трет*-бутиловый говорят сами за себя. Хотя вышеприведенные классы спиртов несколько различаются по своему химическому поведению, но большинство реакций являются общими для всех трех типов.

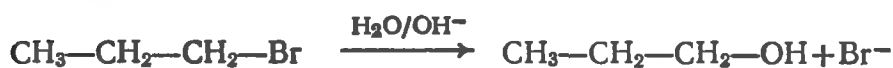
5.1.1. Получение спиртов

Пока не найден способ прямого введения гидроксильной группы в алканы, поэтому любой синтез спирта начинается с соединения, содержащего реакционноспособную функциональную группу. Ниже приведены некоторые наиболее общие методы получения спиртов.

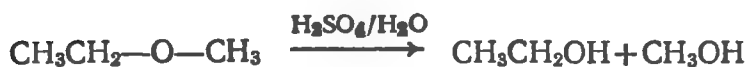
1. Гидратация олефинов в присутствии кислот (разд. 3.3.3):



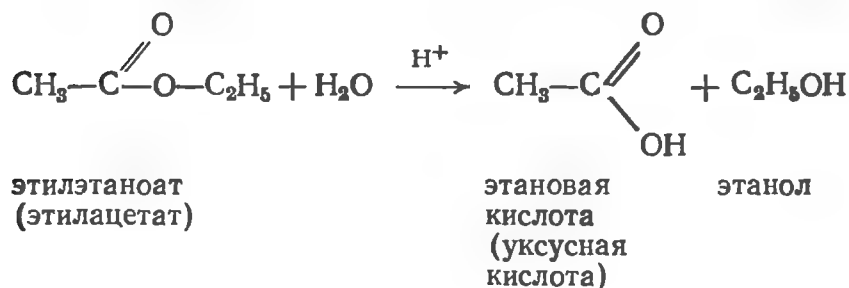
2. Гидролиз алкилгалогенидов под действием воды или щелочи (разд. 4.1.3):



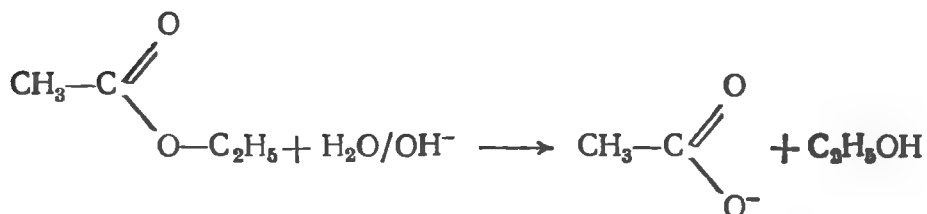
3. Гидролиз простых эфиров в сильноокислой среде (разд. 5.5.3):



4. Гидролиз сложных эфиров: а) катализируемый кислотой

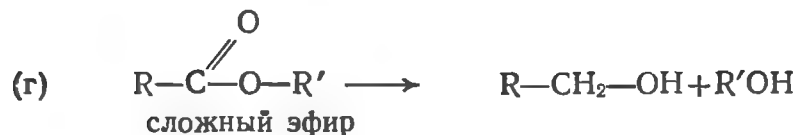
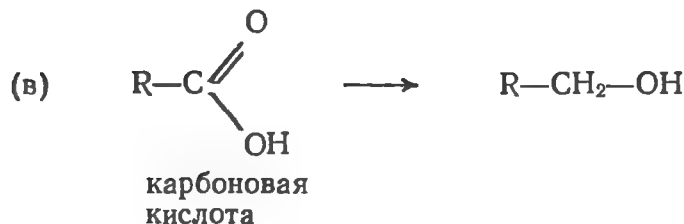
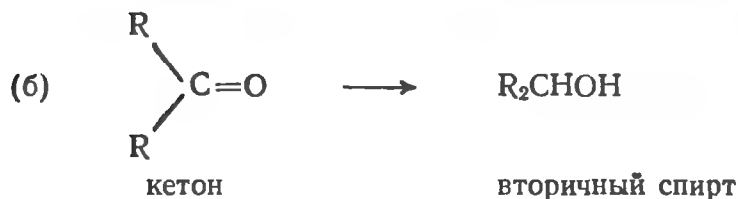
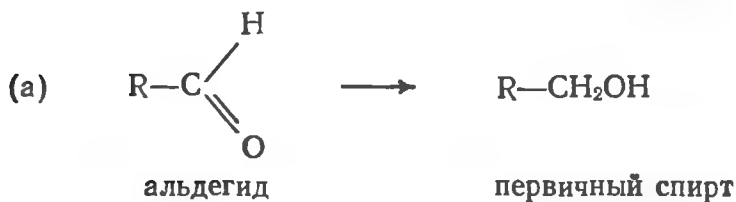


б) щелочной гидролиз (омыление)



(механизм гидролиза сложных эфиров см. разд. 8.3.3)

5. Восстановление более высокоокисленных соединений:



Восстановление по пути а и б можно провести с помощью многих восстановителей. Цинк в соляной или уксусной кислоте, амальгама натрия и вода, натрий в спирте — все это восстано-

вители типа «растворяющегося металла»*. Каталитическое восстановление водородом на тонкоизмельченном никелевом или платиновом катализаторе также превращает альдегиды и кетоны в соответствующие спирты. Часто для этой же цели используют алюмогидрид лития (разд. 3.1.1).

Из всех приведенных реагентов только LiAlH_4 восстанавливает карбоновые кислоты и их сложные эфиры.

6. Первичные амины реагируют с азотистой кислотой с образованием спиртов (разд. 6.2.6):

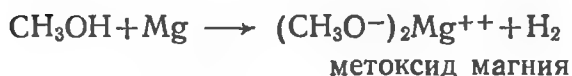
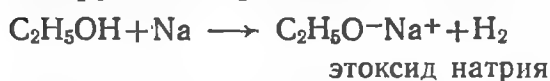


5.1.2. Свойства спиртов

Спирты представляют собой нейтральные жидкости или твердые вещества, температуры кипения которых существенно выше, чем у родоначальных алканов (гл. 9). Низшие спирты легко смешиваются с водой или очень хорошо растворимы в ней. Однако растворимость уменьшается с увеличением размера алкильной группы. Все низшие спирты в большей или меньшей степени ядовиты.

5.1.3. Реакции спиртов

1. Хотя спирты дают нейтральную реакцию по индикатору и фактически недиссоциированы в водном растворе, водород в гидроксильной группе можно заместить путем прямого взаимодействия спирта с электроположительным металлом I или II группы периодической системы:

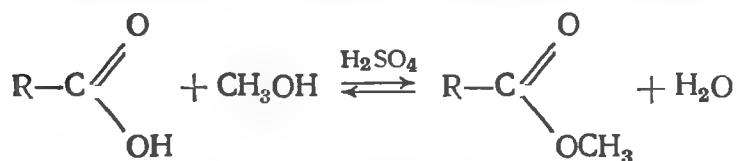


Поскольку спирты — чрезвычайно слабые кислоты, их соли (алкоксиды) — очень сильные основания. Основность алкоксида зависит от типа исходного спирта. Третичный алкоксид [например, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$] является самым сильным основанием, метоксид — самым слабым, т. е. основность уменьшается в следующем ряду: $\text{R}_3\text{CO}^- > \text{R}_2\text{CHO}^- > \text{RCH}_2\text{O}^- > \text{CH}_3\text{O}^-$, где R — алкильная группа. Алкоксиды могут выступать в роли сильных нуклеофилов, например при реакции с алкилгалогенидами, в ре-

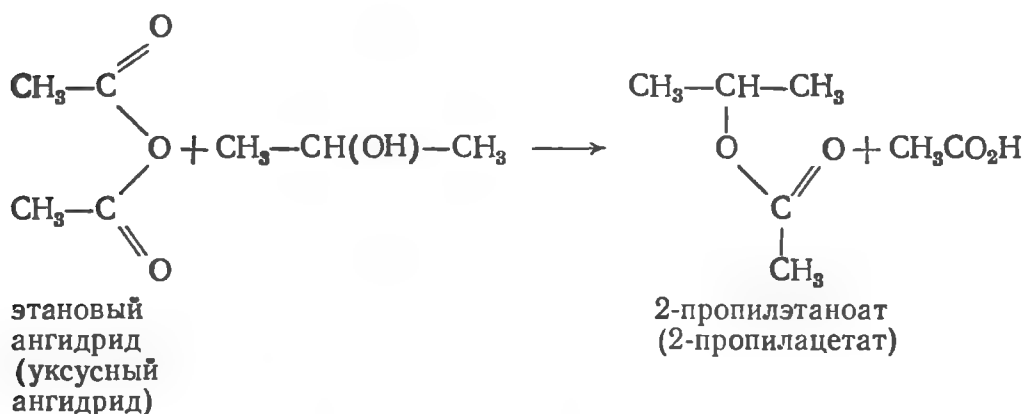
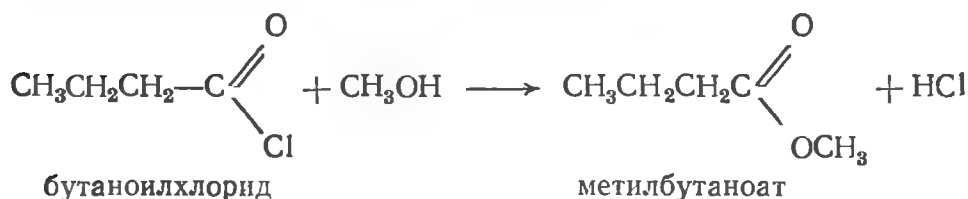
* При восстановлении растворяющимися металлами используются металл и кислота. Процесс восстановления состоит в переносе электрона от металла к субстрату с последующим (или предшествующим) захватом протона из присутствующей в растворе кислоты.

зультате которой образуются простые эфиры (разд. 4.1.3, 5.5.1).

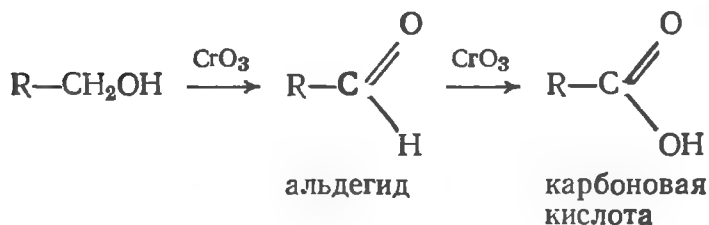
2. Спирты реагируют с карбоновыми кислотами в присутствии минеральных кислот, давая сложные эфиры (разд. 8.3.1):



Некоторые производные карбоновых кислот, например хлорангидриды и ангидриды кислот, также реагируют со спиртами с образованием сложных эфиров:

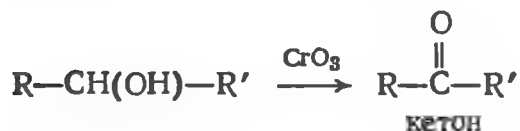


3. Окисление спиртов дает различные продукты в зависимости от типа спирта. Первичные спирты окисляются до альдегидов, которые в свою очередь можно окислить до карбоновых кислот. Использование хромовой кислоты ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{SO}_4$ или CrO_3) в качестве окислителя позволяет выделить некоторое количество альдегида, однако дальнейшее окисление до карбоновой кислоты также имеет место:



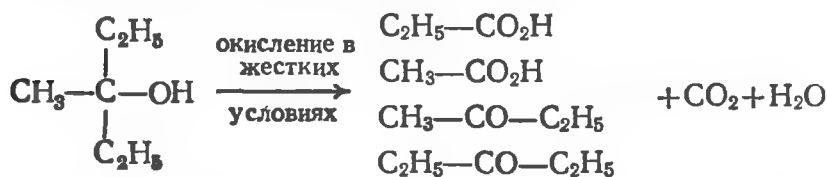
Сильные окислители, такие, как перманганат калия или концентрированная азотная кислота, дают только карбоновые кислоты.

Вторичные спирты легко окисляются до кетонов, которые значительно устойчивее к окислителям, чем альдегиды (разд. 7.1.4, Г):

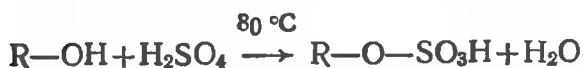


Ацетон ($\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$) можно даже использовать в качестве растворителя при некоторых реакциях окисления с помощью перманганата калия или триоксида хрома.

Третичные спирты устойчивы к окислению в мягких условиях, например при использовании в качестве окислителя раствора CrO_3 в *трет*-бутиловом спирте. Однако в жестких условиях можно осуществить окислительную деструкцию третичных спиртов, протекающую с разрывом связей $\text{C}-\text{C}$ и приводящую к образованию смеси окисленных фрагментов молекулы в виде кетонов или карбоновых кислот:



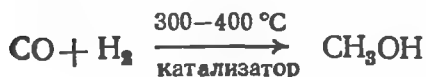
4. С серной кислотой спирты реагируют тремя путями. В мягких условиях образуется моноалкиловый эфир серной кислоты:



В более жестких условиях происходит дегидратация спирта либо до простого эфира (разд. 5.5.1), либо до алкенов (разд. 3.3.1). Третичные спирты особенно легко подвергаются дегидратации до алкенов.

Некоторые другие реакции спиртов описываются в соответствующих разделах: превращение спиртов в алкилгалогениды в результате взаимодействия с галогенидами фосфора или с галогеноводородами (разд. 4.1.3), образование из спиртов эфиров минеральных кислот (разд. 10.1).

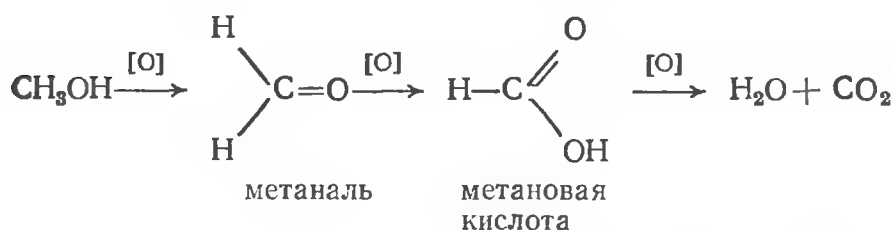
Метанол (метиловый спирт) CH_3OH получается в промышленности при каталитическом восстановлении оксида углерода:



Метанол — ядовитая жидкость с т. кип. 65°C , легко смешивается с водой, содержится в незначительных следах в этаноле (образуется при разложении пектина, разд. 17.7). Метанол при-

меняют для денатурирования промышленного этанола, при этом получают метилированный спирт (денатурат).

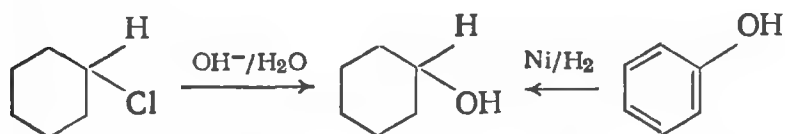
Для метилового спирта характерно большинство обычных реакций первичных спиртов, кроме реакции дегидратации до алкена. Окисление с хорошим выходом дает формальдегид, муравьиную кислоту и диоксид углерода. При ферментативном окислении в живом организме метанол превращается в формальдегид, что и обуславливает его высокую токсичность:



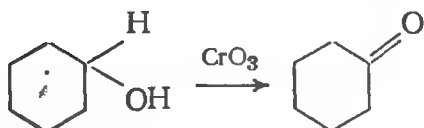
Этанол (этиловый спирт) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ образуется при ферментативном разложении глюкозы. В настоящее время в промышленности этиловый спирт получают гидратацией этилена. Этанол — бесцветная жидкость с т. кип. 78°C , легко смешивается с водой. В чистом виде обладает умеренной токсичностью (получаемый в промышленности абсолютный спирт содержит следы бензола и по этой причине намного более ядовит). Этанол — типичный первичный спирт.

В процессе спиртового ферментативного разложения зерна присутствующие в органических продуктах белки превращаются через аминокислоты в ряд простых спиртов, содержащихся в более высококипящей, чем этанол, фракции, называемой «сивушное масло». В составе сивушного масла встречаются пропан-1-ол (*n*-пропиловый спирт), бутан-1-ол (*n*-бутиловый спирт), 2-метилпропан-1-ол (изобутиловый спирт), пентан-1-ол, 2-метилбутан-1-ол и 3-метилбутан-1-ол.

Циклогексанол $(\text{CH}_2)_5\text{CHONH}$ можно получить гидролизом хлороциклогексана или путем каталитического гидрирования фенола:



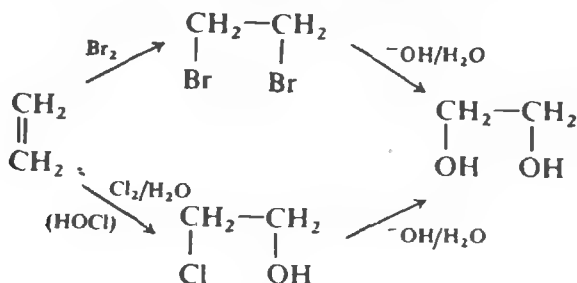
Это типичный вторичный спирт; например, при окислении он дает соответствующий кетон — циклогексанон:



5.2. Многоатомные спирты (полиолы)

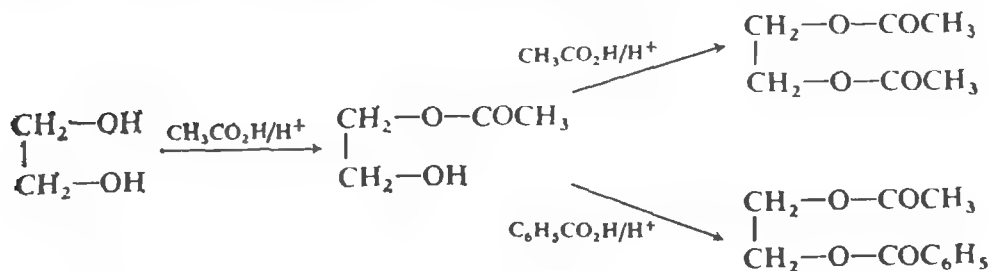
Многоатомные спирты, или полиолы, представляют собой алифатические соединения, содержащие две или более гидроксильные группы. Один из наиболее важных классов природных органических соединений, являющихся полиолами, — углеводы — будет рассмотрен позже. Здесь мы остановимся на химии некоторых простых полигидроксисоединений.

Этан-1,2-диол (этиленгликоль) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ — простейший устойчивый двухатомный спирт (диол). Это бесцветная ядовитая жидкость (с т. кип. 197°C), легко смешивается с водой (используется как антифриз), но ограниченно растворима в эфире. Этиленгликоль можно получить из этилена прямым гидроксированием (разд. 3.3.3) или следующими путями:



Представленные на схеме методы являются основными для превращения алкенов в соединения с гидроксильными группами у соседних атомов углерода (вицинальные диолы, или 1,2-диолы).

В большинстве случаев этиленгликоль реагирует как типичный спирт, в котором две простые функциональные группы ведут себя независимо. Ситуация усложняется лишь тем, что для этиленгликоля существуют два ряда производных — простых эфиров, сложных эфиров, галогенидов и т. д.

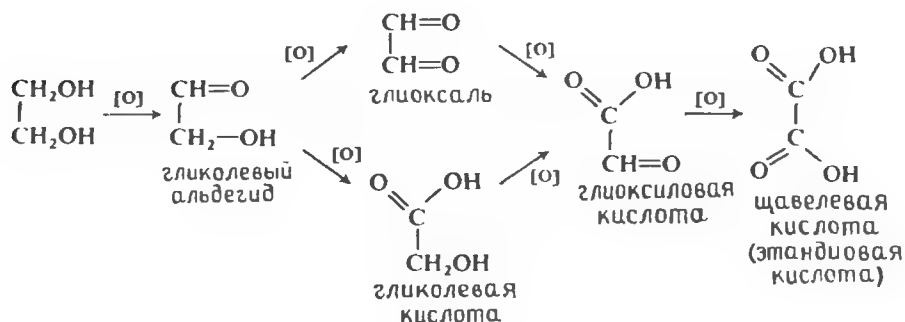


[В общем случае, когда диол содержит две неидентичные гидроксильные группы, например $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, возможно образование двух различных монопроизводных.]

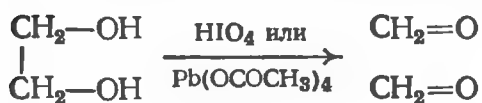
Этиленгликоль реагирует с натрием, давая моноватриевую соль $\text{HOCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-\text{Na}^+$. Дальнейшая реакция со второй гидроксильной группой протекает в более жестких условиях, так как

в процессе этой реакции отрицательный заряд должен образоваться на анионе, а не на нейтральной молекуле.

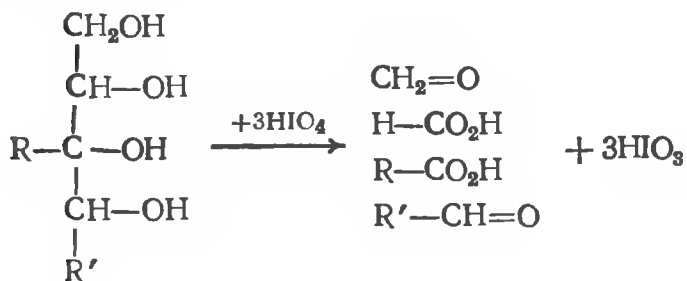
Окисление этиленгликоля (например, под действием HNO_3 или CrO_3) может привести к образованию пяти продуктов в зависимости от последовательности и степени окисления спиртовых групп. По этому методу легко получается только конечный продукт окисления — щавелевая (этандиовая) кислота. Частичное окисление всегда ведет к образованию смеси промежуточных продуктов:



Диолы, имеющие гидроксильные группы на соседних атомах углерода (вицинальные диолы), дают характерную реакцию при окислении иодной кислотой (HIO_4) или тетраацетатом свинца $[\text{Pb}(\text{OSOCN}_3)_4]$. Под действием каждого из этих реагентов разрывается связь между гидроксилсодержащими атомами углерода с образованием карбонильных соединений:

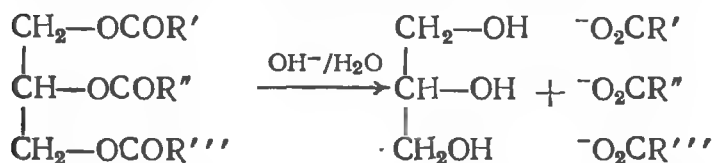


Иодная кислота в процессе реакции восстанавливается до иодноватой кислоты (HIO_3), тетраацетат свинца — до ацетата двухвалентного свинца и уксусной кислоты. Обе реакции протекают количественно и широко применяются при изучении структуры многоатомных спиртов, содержащих последовательные вицинальные диольные группы. В результате окисления происходит количественное расщепление с образованием характерных фрагментов:



Пропан-1,3-диол $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ — диол, обладающий всеми химическими реакциями, характерными для первичных спиртов. В отличие от вицинальных диолов в реакцию окисления под действием иодной кислоты или тетраацетата свинца не вступает.

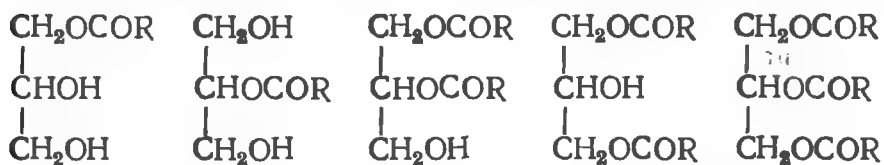
Глицерин (пропан-1,2,3-триол) $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ широко распространен во всех живых тканях. Образуется в результате гидролиза животных жиров или растительных масел, являющихся природными сложными эфирами глицерина и длинноцепочечных карбоновых кислот:



Глицерин образуется также при ферментативном расщеплении глюкозы в особых условиях.

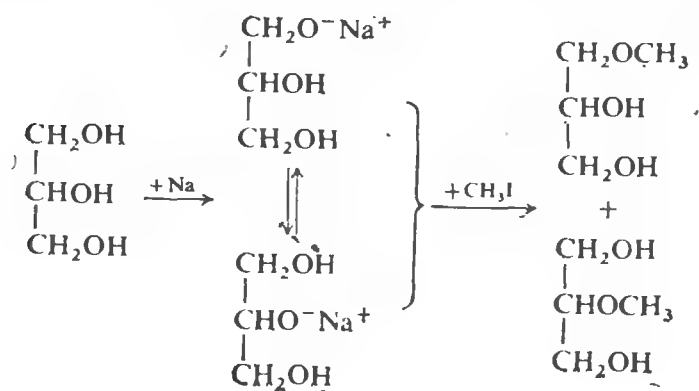
Глицерин представляет собой бесцветную вязкую жидкость сладкого вкуса с т. кип. 290° (разл.), легко смешивающуюся с водой, но нерастворимую в эфире.

Глицерин проявляет свойства первичных и вторичных спиртов. Он может давать несколько рядов производных, например существует пять рядов сложных эфиров карбоновых кислот:



Если учесть возможность образования ди- и триэфиров глицерина более чем от одной карбоновой кислоты, то возникнут более сложные ряды производных ди- и триэфиров глицерина.

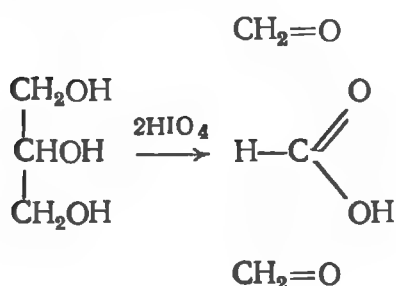
Глицерин реагирует с натрием, давая мононатриевую соль, в которой в равновесном состоянии находятся два алкоксид-аниона. Именно поэтому при взаимодействии моноглицерата натрия с различными реагентами образуется смесь продуктов:



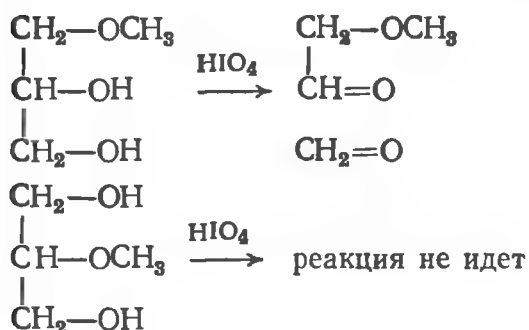
Окисление глицерина жесткими окислителями, такими, как хромовая кислота, ведет к полному расщеплению молекулы. Мягкие окислители (гипобромит натрия, разбавленная азотная кислота) дают равновесную смесь альдегида и кетона, дальнейшее окисление которой под действием азотной кислоты приводит к глицериновой кислоте:



Поскольку глицерин содержит гидроксильные группы у соседних атомов углерода, он вступает в реакцию с иодной кислотой или тетраацетатом свинца, давая формальдегид и муравьиную кислоту:



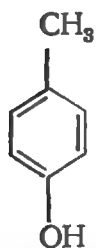
С помощью этих реакций можно различить изомерные монозамещенные производные глицерина, так как соединения, не имеющие центральной гидроксильной группы, не обладают структурой вицинального диола:



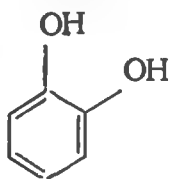
5.3. Фенолы

Фенолы — ароматические соединения, в которых гидроксильная группа непосредственно связана с ароматическим кольцом. Название «фенол» используется также для обозначения простейшего соединения этого ряда — гидроксибензола ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$). Ни-

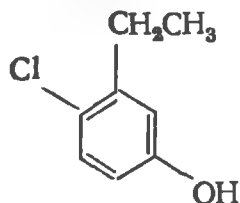
же приведены типичные примеры фенолов:



4-гидроксиметил-
бензол (*p*-крезол)



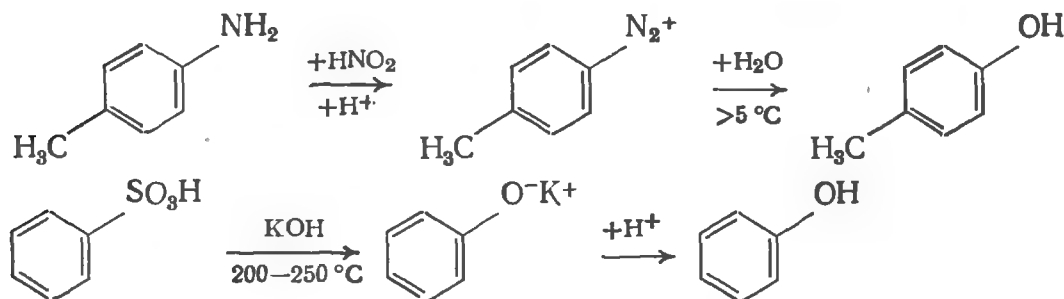
1,2-гидроксiben-
зол (пирокатехин)



2-хлоро-5-гидрокси-
бензол

5.3.1. Получение фенолов

Единственными общими методами получения фенолов являются реакция первичных ароматических аминов с азотистой кислотой при температуре выше 5°C (разд. 6.4), а также сплавление ароматических сульфокислот со щелочью:



Вторая реакция идет только в жестких условиях. Аналогично протекает гидролиз арилгалогенидов с образованием фенолов (разд. 4.2.2). Однако последний метод находит ограниченное применение и используется в промышленности только для синтеза самого фенола.

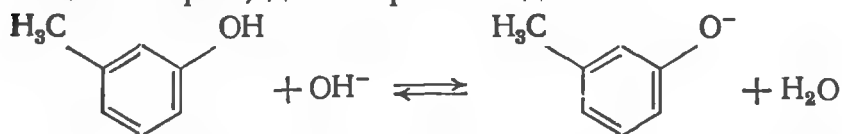
5.3.2. Свойства фенолов

Простые фенолы представляют собой жидкости или низкоплавкие вещества, часто с характерным запахом, умеренно растворимые в воде и хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Многие фенолы использовались ранее как дезинфицирующие средства, однако простые фенолы вообще очень токсичны, а некоторые, как, например, сам фенол, легко проникают через кожу, вызывая ожоги.

5.3.3. Реакции фенолов

А. Реакции ОН-группы. Наиболее характерное свойство соединений класса фенолов — слабая кислотность гидроксильной группы. Фенолы легко растворяются в водном растворе гидро-

ксида натрия, давая феноксид-анион:

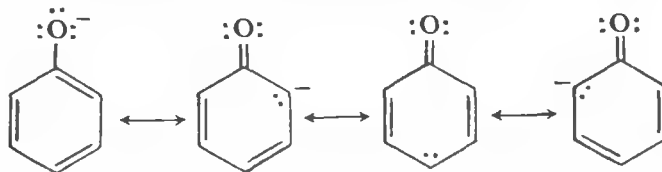


pK_a фенола равен 9,8 (разд. 8.2.1), приблизительно такую же кислотность имеют простые алкилзамещенные фенолы. Карбоновые кислоты ($pK_1=6,56$) в тысячу раз более сильные кислоты, именно по этой причине простые фенолы не реагируют с раствором бикарбоната натрия и их можно высадить из растворов феноксидов при насыщении двуокисью углерода:



Ar = арильная группа

Кислотные свойства фенолов обусловлены резонансной стабилизацией феноксид-анионов, для которых можно написать четыре канонические структуры (разд. 1.2.1):



В результате резонанса отрицательный заряд аниона распределяется по всей молекуле, что намного выгоднее концентрации заряда на одном атоме, как это имело место в алкоксид-анионе. Отсюда следует важный вывод: фенолы — более сильные кислоты, чем спирт. Это объясняется тем, что энергия, необходимая для ионизации фенола, меньше энергии ионизации спирта благодаря хорошей стабилизации феноксид-аниона (ср. легкость образования карбокатионов, разд. 3.3.3).

Кислотность фенола значительно возрастает при наличии в *орто*- и *пара*-положениях бензольного кольца сильных электроотрицательных заместителей. Это особенно ярко видно на примере нитрофенолов. Введенная в ароматическое кольцо нитрогруппа дополнительно стабилизирует феноксид-анион, для которого в данном случае можно написать еще одну каноническую структуру. Иными словами, нитрофеноксид-анион является резонансным гибридом не четырех (как это было в случае незамещенного феноксида), а пяти канонических структур:

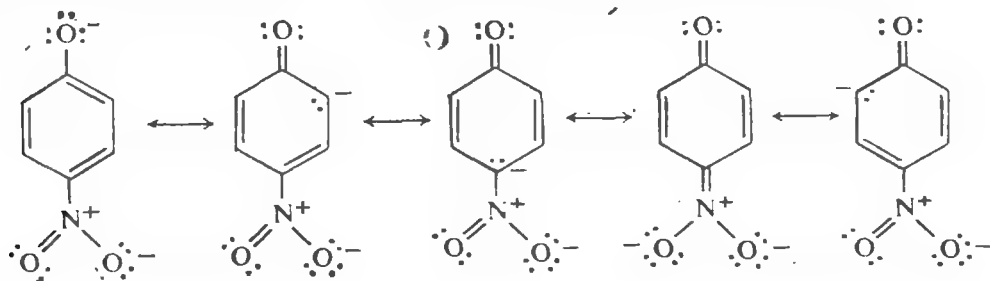
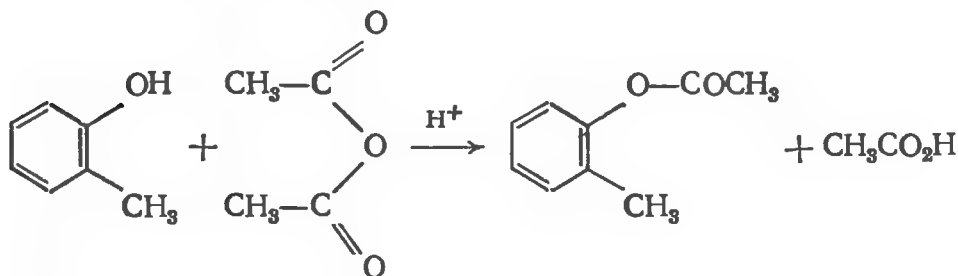


Таблица 5.2. Кислотность фенолов

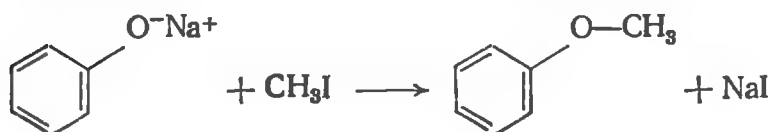
Название	Формула	pK_a (разд. 8.2.1)
Фенол	C_6H_5OH	9,89
2-Нитрофенол	$C_6H_4(NO_2)OH$	7,12
4-Нитрофенол	$C_6H_4(NO_2)OH$	7,19
2,4-Динитрофенол	$C_6H_3(NO_2)_2OH$	4,00
2,6-Динитрофенол	$C_6H_3(NO_2)_2OH$	3,77
2,4,6-Тринитрофенол (пикриновая кислота)	$C_6H_2(NO_2)_3OH$	0,80

Влияние нитрогруппы на кислотность фенола можно проследить по значениям pK , приведенным в табл. 5.2.

Для фенолов характерны некоторые другие реакции гидроксильной группы. При взаимодействии с ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот фенолы образуют сложные эфиры. Возможна также прямая этерификация фенола карбоновой кислоты.



Получить алкилариловый эфир из фенола под действием серной кислоты не удастся. Хорошим методом является реакция феноксид-иона с алкилгалогенидами:

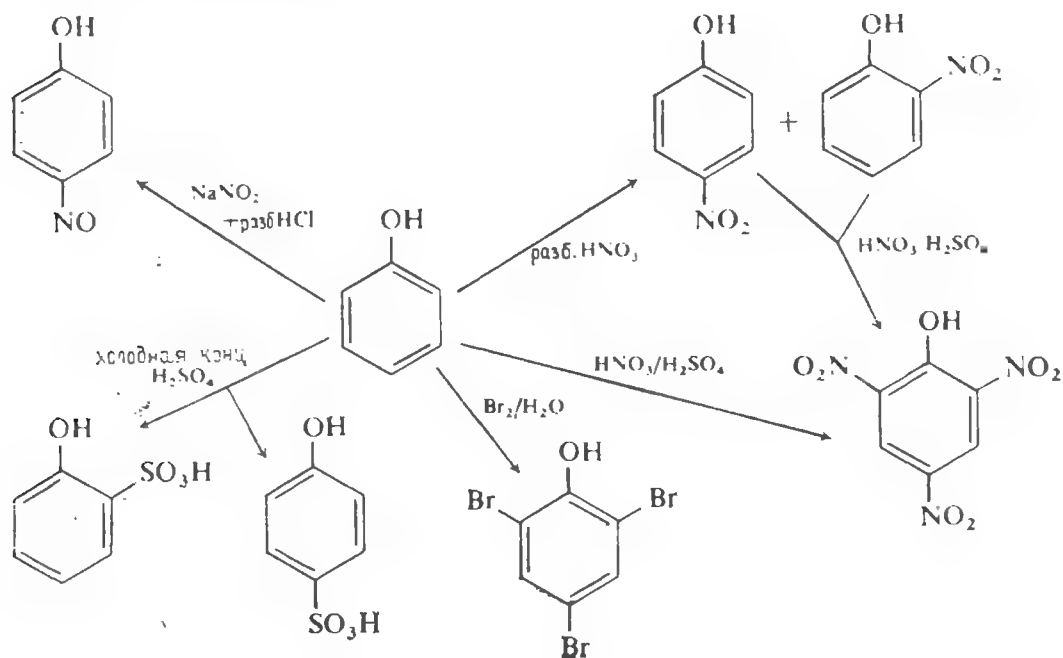


Окисление фенолов проходит легко, но приводит, как правило, к образованию сложных продуктов. Кроме того, реакция часто сопровождается осмолением. В подходящих условиях фенолы можно окислить до хинонов (разд. 7.3).

Непосредственно превратить фенолы в соответствующие арилгалогениды обычно невозможно. Реакция с галогеноводородами вообще неэффективна, взаимодействие фенолов с галогенидами фосфора приводит преимущественно к образованию ароматических эфиров кислородсодержащих фосфорных кислот (разд. 4.2.2).

Фенолы, как и многие другие органические соединения, содержащие енольную группу $\text{>C}=\text{C}-\text{OH}$, образуют в нейтральном растворе интенсивно окрашенные комплексы с ионом железа. Возникающий при этом синий, фиолетовый или зеленый цвет является качественным тестом на фенолы. Следует, однако, иметь в виду, что аналогичную реакцию дают и некоторые алифатические соединения, которые могут существовать в растворе частично в енольной форме (разд. 7.1.4, В).

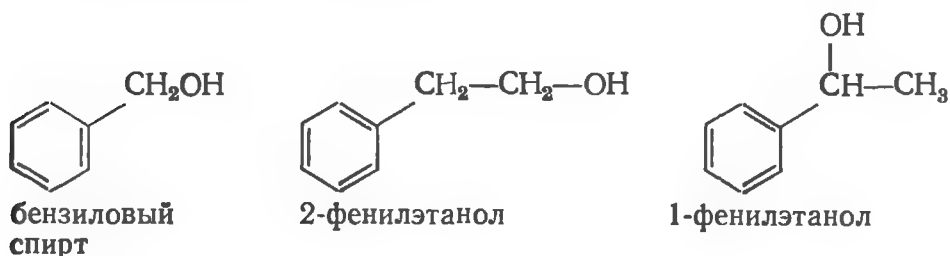
Б. Реакции ароматического кольца. Фенолы очень легко вступают в реакции электрофильного замещения с образованием *орто*- и *пара*-продуктов. Часто трудно бывает остановить реакцию на стадии образования монопроизводного. При взаимодействии разбавленной азотной кислоты с фенолом быстро образуются *о*- и *п*-нитрофенолы. В условиях нитрования бензола фенол дает сразу тринитрозамещенный продукт — пикриновую кислоту (2,4,6-тринитрофенол). При галогенировании фенола в водном растворе под действием хлорной или бромной воды образуются соответствующие тригалогенофенолы. Даже такой слабый электрофил, как нитрозоний-катион NO^+ (возникающий в подкисленном растворе азотистой кислоты), превращает фенол в его *п*-нитрозопроизводное.



5.4. Ароматические спирты

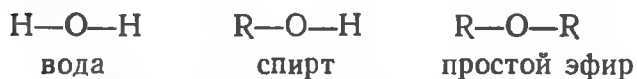
Ароматические соединения, содержащие гидроксильную группу в боковой цепи, проявляют свойства типичных спиртов, сохраняя способность вступать в реакции электрофильного замещения

в ароматическом кольце. Ниже приведены типичные примеры ароматических спиртов:



5.5. Простые диалкиловые эфиры

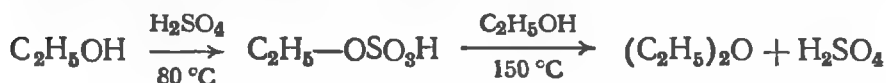
Диалкиловые эфиры можно рассматривать либо как ангидриды спиртов, либо (что много удобнее) как диалкилпроизводные воды



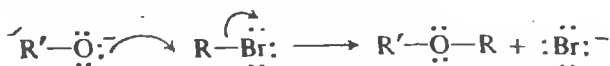
Несмотря на то что эфирная связь (т. е. $\text{C}-\text{O}-\text{C}$) часто встречается в природных соединениях, сами простые эфиры имеют небольшое значение в биологии.

5.5.1. Получение простых эфиров

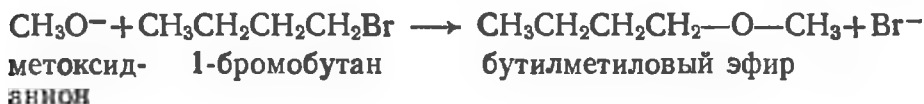
1. Прямая дегидратация спиртов под действием серной кислоты протекает с высоким выходом простого эфира только в случае первичных спиртов. Вторичные и третичные спирты в этих условиях легко превращаются в алкены (разд. 3.3.1). При взаимодействии первичного спирта с серной кислотой сначала образуется моноалкилсульфат, который, будучи хорошим алкилирующим агентом, реагирует с непрореагировавшим спиртом, давая диалкиловый эфир (разд. 10.1):



2. Более общим методом получения простых эфиров является взаимодействие алкилгалогенидов с сильными нуклеофильными реагентами — алкоксид-анионами:



Этот метод удобен для получения смешанных эфиров, поскольку алкилгалогенид и алкоксид-анион могут содержать разные алкильные группы.

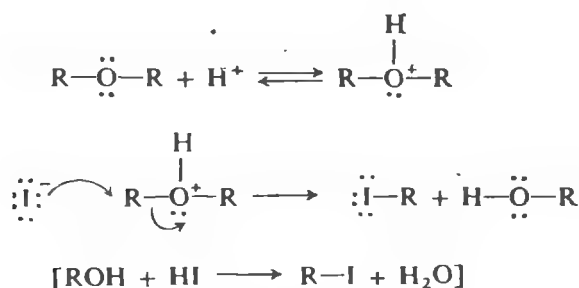


5.5.2. Свойства простых эфиров

Низшие эфиры представляют собой нейтральные газы или летучие жидкости, имеющие более низкие температуры кипения, чем изомерные спирты. Обладают ограниченной растворимостью в воде, но сами являются хорошими растворителями для большинства органических соединений.

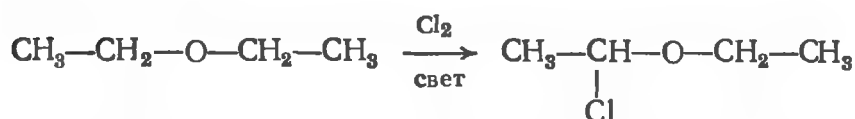
5.5.3. Реакции простых эфиров

Простые эфиры — значительно более инертные соединения, чем спирты, где химическая активность обусловлена наличием гидроксильной группы. Эфиры устойчивы к действию щелочных металлов и щелочей, однако в сильноокислой среде за счет протонирования атома кислорода они превращаются в алкилоксониевые катионы. Образовавшиеся катионы могут реагировать со многими нуклеофильными агентами. Механизм раскрытия эфирной связи под действием бромоводорода (или иодоводорода) приведен на следующей схеме (сравни механизм превращения спиртов в алкилгалогениды, разд. 4.1.1):

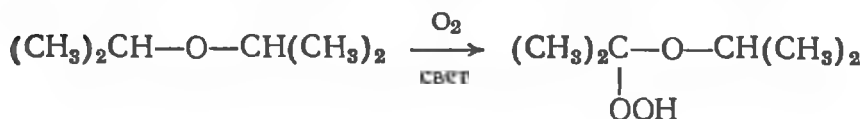


Простые эфиры практически не окисляются, только в очень жестких условиях образуются продукты окисления соответствующих спиртов.

При радикальном галогенировании (разд. 3.1.3) атака идет преимущественно по углеродному атому, соседнему с атомом кислорода:



При хранении на свету простые эфиры окисляются кислородом воздуха, образуя взрывчатые перекиси:



Диэтиловый эфир (этоксизтан) $(C_2H_5)_2O$ — бесцветная, легко воспламеняющаяся жидкость с т. кип. $35^\circ C$. Широко используется как растворитель и анестезирующее средство.

5.6. Простые эфиры фенолов

Простые эфиры фенолов можно разделить на две группы: арил-алкиловые эфиры, формально образующиеся из фенола и спирта, и диарилловые эфиры, получающиеся из двух фенолов, например:

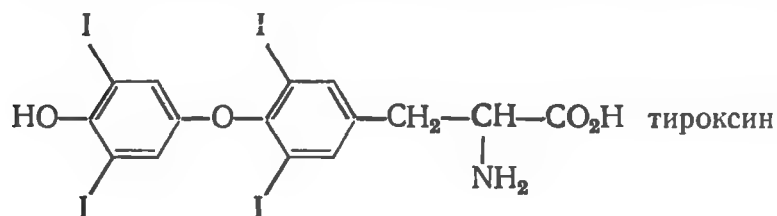


Соединения первой группы можно получить при взаимодействии феноксид-аниона с алкилгалогенидами, но не наоборот: при реакции алкоксид-ионов с арилгалогенидами (разд. 4.2.2).

Химические свойства простых эфиров фенолов сходны с аналогичными превращениями диалкиловых эфиров. Электрофильное замещение в бензольном кольце осуществляется преимущественно в *орто*- и *пара*-положения по отношению к эфирной группе.

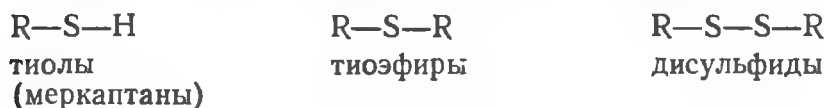
Диарилловые эфиры — очень инертные соединения (не считая реакций электрофильного замещения в ароматических кольцах), расщепление эфирной связи протекает с большим трудом.

Тироксин (тироидный гормон) может служить примером встречающегося в природе диарилового эфира



5.7. Простые серусодержащие соединения

Замещение атомов водорода в молекуле воды на алкильную или арильную группу приводит к образованию спирта, фенола или простых эфиров. Аналогично водородные соединения серы H_2S и H_2S_2 являются родоначальными веществами трех типов простых алифатических серусодержащих соединений:



Тиолы можно получить при реакции гидросульфида с алкилгалогенидами (разд. 4.1.3) или при действии сульфида фосфора на спирты:

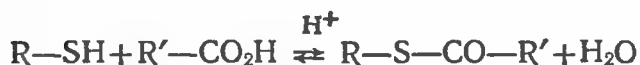


Тиолы — дурно пахнущие жидкости, более летучие, чем соответствующие спирты. Несмотря на то что сера менее электроотрицательна, чем кислород, тиолы являются более сильными кислотами, чем спирты ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{p}K=11$). Они взаимодействуют даже с водными щелочами, образуя соответствующие алкоксидам тиоляты, или меркаптиды:



С водными растворами солей тяжелых металлов тиолы образуют нерастворимые ковалентные меркаптиды, например $\text{Hg}(\text{SC}_2\text{H}_5)_2$.

Аналогично спиртам тиолы можно этерифицировать карбоновыми кислотами, хлорангидридами и ангидридами кислот:

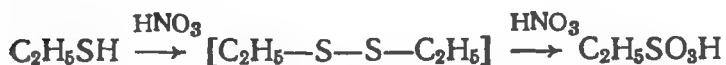


Окисление тиолов отличается от окисления спиртов. Мягкие окислители дают дисульфиды, например:

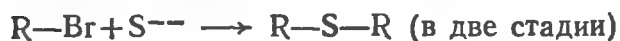


Реакция протекает количественно, и ее можно использовать для титрометрического определения тиолов.

Окисление в более жестких условиях превращает тиолы (через промежуточно образующиеся дисульфиды) в сульфокислоты:

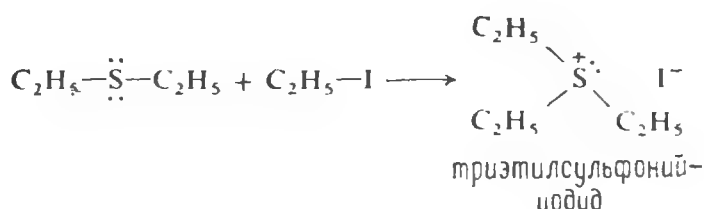


Тиоэфиры получают при действии сульфидов щелочных металлов на алкилгалогениды (разд. 4.1.3) или при алкилировании алкилгалогенидов тиолат-анионом (ср. с синтезом Вильямсона, разд. 5.5.1).



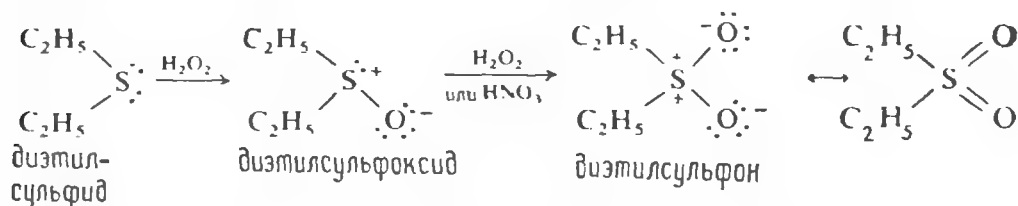
Тиоэфиры — жидкости с неприятным запахом. В отличие от простых эфиров, они легко алкилируются с образованием «суль-

фониевых» солей:

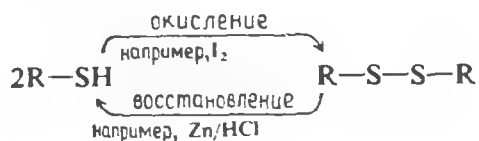


(сравни с четвертичными аммониевыми солями, разд. 6.2).

Окисление тиоэфиров сильными окислителями дает с хорошими выходами сульфоксиды и сульфоны:



Диалкилдисульфиды образуются при окислении соответствующих тиолов (см. выше). Обратная реакция протекает под действием восстановителей.

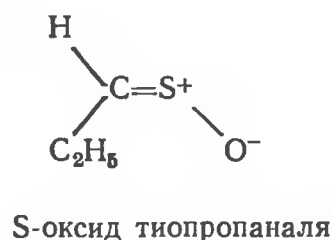
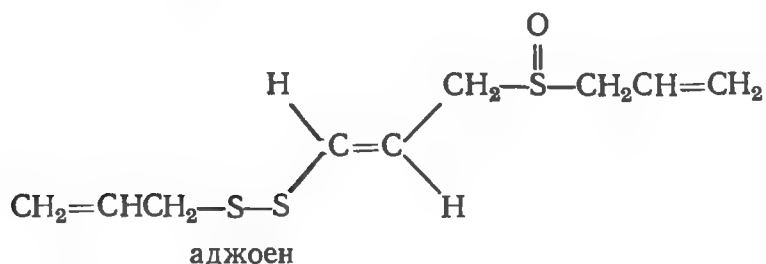


5.7.1. Распространение в природе серусодержащих органических соединений

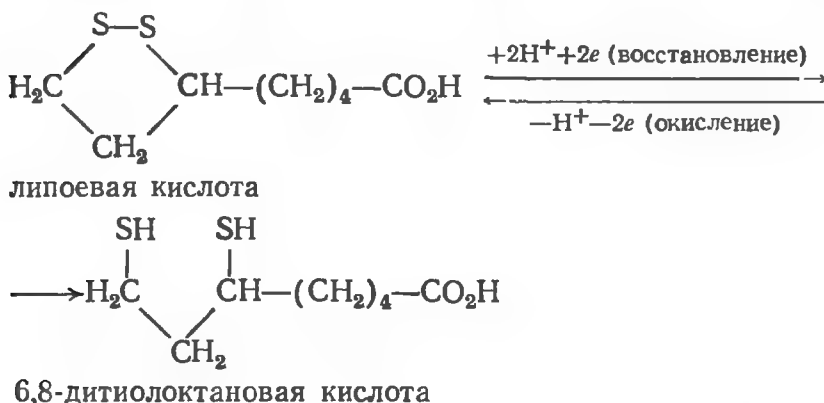
Алифатические серусодержащие соединения широко распространены в природе и играют важную роль в биологических процессах. Белковые цепи ферментов часто содержат тиольные группы, которые жизненно необходимы для их каталитической активности. Ядовитые свойства некоторых тяжелых металлов, например сурьмы, свинца, ртути, основаны на их способности соединяться с тиольными группами, препятствуя тем самым жизнедеятельности клетки. Тиолсодержащие ферменты ингибируются при обработке иодоуксусной кислотой, которая, являясь сильным алкилирующим агентом, превращает SH-группу в группу $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$. Кофермент А, имеющий в своем составе тиольную группу, при реакциях с карбоновыми кислотами превращается в соответствующие тиолкарбоновые эфиры (разд. 19.3). Доказано также, что при некоторых биологических реакциях алкилирования в качестве промежуточного соединения образу-

ются сульфониевые соли. Дисульфидные группы являются важной структурной составляющей многих белков и полипептидных гормонов, например инсулина. Некоторые окислительно-восстановительные реакции клетки основаны на превращении «тиол — дисульфид» как окислительно-восстановительной системе (см. ниже). Дурно пахнущие выделения скунса содержат большое количество 3-метилбутан-1-тиола $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ наряду с *транс*-бут-2-ен-1-тиолом $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SH}$ и дисульфидным производным $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{SSCH}_3$.

Характерный запах лука и чеснока также обусловлен серусодержащими соединениями. Сок чеснока содержит большое количество диаллилдисульфида $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2(-\text{S}-)_n\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ($n=2$), а также три- и тетрадисульфиды ($n=3, 4$). Кроме того, из него недавно выделено и запатентовано противотромботическое средство (аджоен). Высокая лакриматорная способность сока лука обусловлена присутствием в нем S-оксида тиопропаналя.

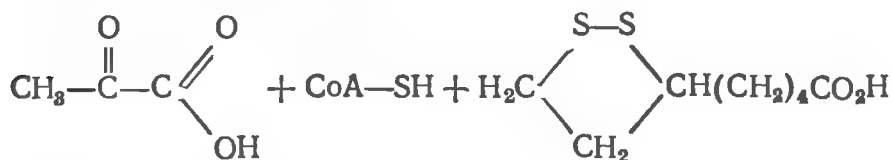


Тиооктановая кислота (α -липоевая кислота) — встречающийся в природе дисульфид, который является кофактором, необходимым для ферментативного окисления в бактериях пировиноградной кислоты до уксусной. В этой реакции дисульфид — окислитель, он восстанавливается в соответствующий тиол, под действием восстановителя идет обратная реакция:

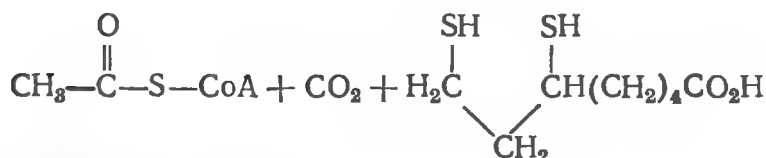


Полная реакция превращения пировиноградной кислоты в эфир уксусной кислоты и кофермент А (ацетил-КоА) выглядит

следующим образом:



пировиноградная кислота кофермент А



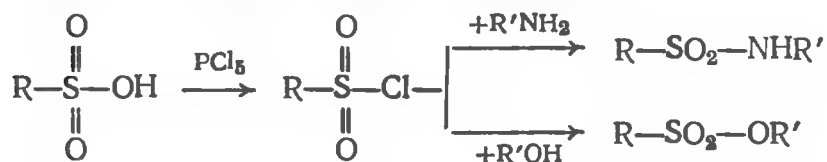
ацетилкофермент А
(этанойлкофермент А)

Механизм этого процесса описан в разд. 19.1.

5.8. Сульфокислоты

Алифатические сульфокислоты (например, метансульфокислота $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) получают при окислении тиолов. Удобным методом синтеза ароматических сульфокислот (например, бензолсульфокислоты $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$) может служить прямое сульфирование ароматических углеводородов (разд. 3.5.2). Для доказательства наличия в молекуле сульфокислот связи $\text{C}-\text{S}$ обычно проводят их восстановление в соответствующие тиолы. Реакция осуществляется в два этапа: сначала получают сульфонилхлориды, которые затем под действием сильных восстановителей (например, Zn/HCl , LiAlH_4) превращают в тиолы.

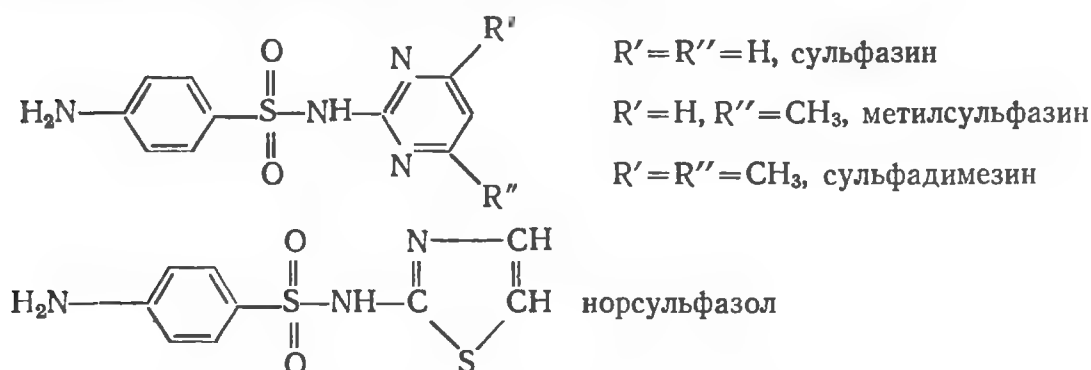
Сульфокислоты относятся к сильным кислотам, по своей силе соизмеримы с обычными минеральными кислотами ($\text{p}K_a$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}=0,7$). При реакции с пентахлоридом фосфора сульфокислоты дают хлорангидриды, которые затем можно превратить в сложные эфиры и амиды:



Некоторые сложные эфиры, не получающиеся при прямой этерификации сульфокислот, сами являются алкилирующими агентами (разд. 10.1):



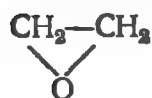
В качестве сульфонамидных препаратов используются производные 4-аминобензолсульфокислоты:



Сильное фармакологическое действие этих лекарственных препаратов основано на сходстве как строения, так и полярности структурного фрагмента 4-аминобензолсульфонамида с 4-аминобензойной кислотой, являющейся основным фактором в микробиологическом синтезе фолиевой кислоты (гл. 19). Сульфонамидные лекарства конкурируют с природными субстратами в адсорбции на ферменте, ограничивая тем самым рост микроорганизмов. Организмы человека и других животных не поражаются сульфонамидными препаратами, так как сами они не синтезируют фолиевую кислоту, а получают ее в готовом виде с пищей.

Задачи

1. Укажите реагенты, с помощью которых бутан-1-ол можно превратить в следующие соединения: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSCH}_3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSOCCH}_3$.
2. Какие продукты образуются при взаимодействии метанола с концентрированной серной кислотой? Напишите механизм реакций.
3. Предложите метод синтеза $\text{C}_2\text{H}_5\text{OSCH}_2\text{CHO}$ исходя из глицерина и других легкодоступных реагентов.
4. При обработке $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ твердым гидроксидом калия образуется этиленоксид



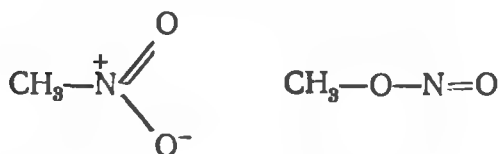
Каков механизм этой реакции? Что получится при взаимодействии этиленоксида с иодоводородом?

5. Можно ли считать, что 2,4,6-трицианофенол является более сильной кислотой, чем фенол? Ответ поясните.

Простые органические соединения азота

6.1. Нитросоединения

Нитроалканы, как уже ясно из названия, — это насыщенные углеводороды, в которых атом водорода замещен на нитрогруппу ($-\text{NO}_2$). В нитросоединениях атом азота непосредственно соединен с атомом углерода, в то время как в изомерных эфирах азотистой кислоты (нитритах) азот связан с углеродом через кислородный атом:



нитроэтан

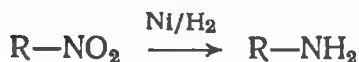
метилнитрит

Нитроалканы получают или прямым нитрованием алканов (разд. 3.1.3) или при реакции нитрита серебра с алкилгалогенидами (разд. 4.1.3):

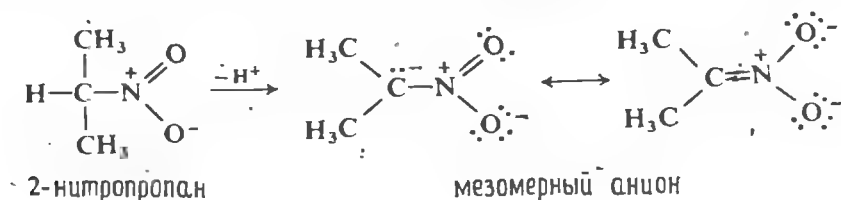


Низшие нитроалканы представляют собой жидкости с сравнительно высокой температурой кипения (нитрометан CH_3NO_2 имеет т. кип. 101°C), ограниченно растворимые в воде, как правило, устойчивые к нагреванию и механическому удару. Имеют небольшое биологическое значение.

При каталитическом восстановлении нитроалканов (или под действием растворяющихся металлов, разд. 5.1.1) образуются соответствующие первичные амины:

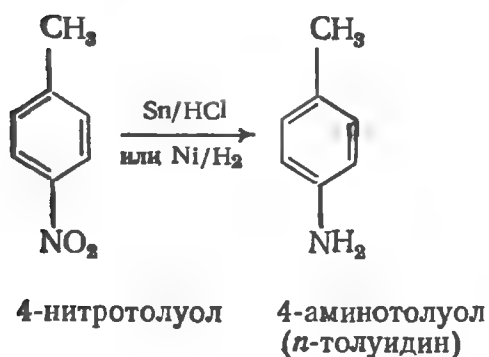


Нитроалканы, содержащие группу $\text{>CH}-\text{NO}_2$, растворяются в водном растворе щелочи с образованием солей таутомерных *аци*-соединений (разд. 7.1.4, В), например:

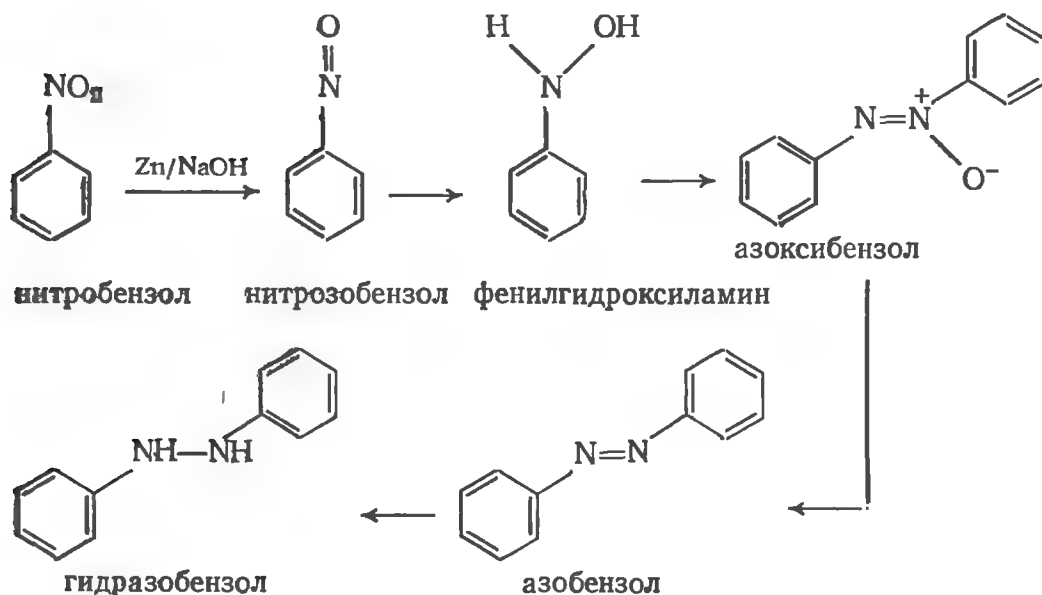


Ароматические нитросоединения легко получают при прямом нитровании ароматических соединений (разд. 3.5.2, Б). Простые нитросоединения (например, нитробензол $C_6H_5NO_2$) представляют собой жидкости или низкоплавкие вещества с высокими температурами кипения, часто окрашенные в бледно-желтый цвет.

Аналогично нитроалканам каталитическое гидрирование или восстановление растворяющимся металлом (например, $Sn + HCl$) приводит к образованию соответствующих первичных аминов:

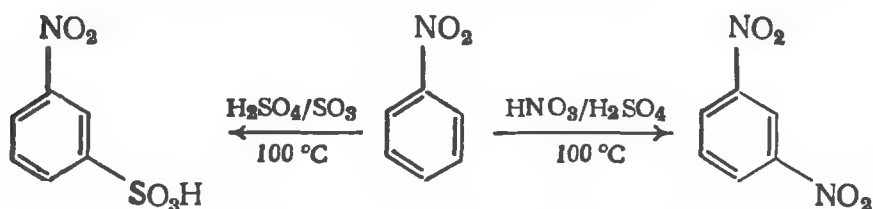


При восстановлении нитросоединений в щелочной среде можно получить ряд промежуточных продуктов восстановления, например:

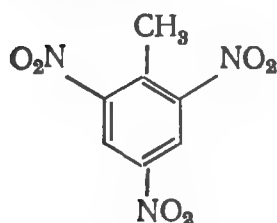


Реакции электрофильного замещения ароматического кольца в нитробензоле протекают в существенно более жестких ус-

ловиях, чем в случае бензола, причем замещение ориентируется в *мета*-положение по отношению к нитрогруппе:



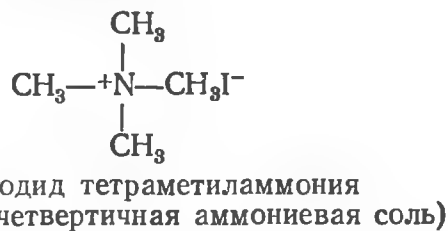
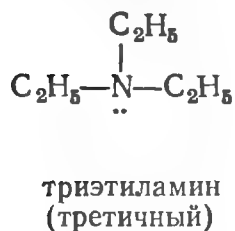
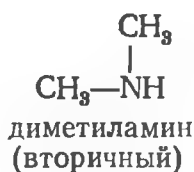
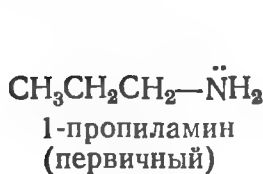
По сравнению со своими алифатическими аналогами ароматические нитросоединения играют большую роль в химии. Однако для биологии они имеют малое значение. Некоторые полинитросоединения применяются в качестве взрывчатых веществ, например:



2,4,6-тринитротолуол

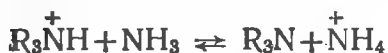
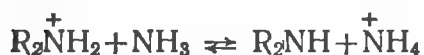
6.2. Алифатические амины

Амины можно рассматривать как производные аммиака, образованные путем замещения атомов водорода в NH_3 на органические группы. Выделяют три типа аминов: первичные, вторичные и третичные, которые отличаются друг от друга числом замещающих групп, соединенных с атомом азота. Существует также четвертый класс соединений, родственный аминам, так называемые четвертичные аммониевые соли. Эти органические вещества образуются при замещении четырех водородных атомов в катионе аммония на алкильные или арильные группы, например:



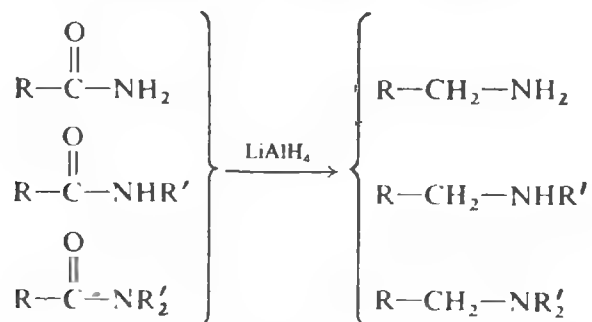
6.2.1. Основные методы получения алифатических аминов

1. При взаимодействии аммиака с алкилгалогенидами образуются первичные, вторичные, третичные амины и четвертичные аммониевые соли в результате последовательных реакций нуклеофильного замещения (разд. 4.1.3). Обычно получается смесь всех возможных продуктов.

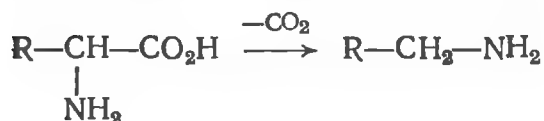


При большом избытке аммиака в реакционной смеси преобладают первичные и вторичные амины, в то время как избыток алкилгалогенида делает более предпочтительным образование четвертичной аммониевой соли или третичного амина.

2. Восстановление амидов карбоновых кислот алюмогидридом лития дает первичные, вторичные или третичные амины в зависимости от структуры исходного амида:



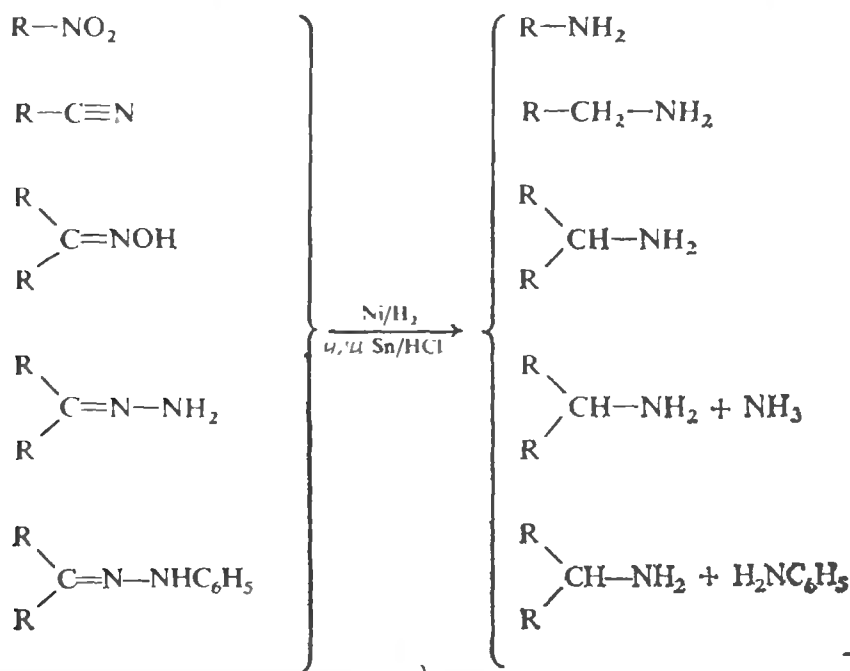
3. Декарбоксилирование аминокислот имеет малое значение для химии, но широко распространено в биологических объектах. При ферментативном декарбоксилировании аминокислот в качестве кофермента используется пиридоксальфосфат (гл. 19).



Практически все остальные методы синтеза — строго специфичны для одного из трех классов аминов.

6.2.2. Получение первичных аминов

Многие органические соединения, содержащие связь C—N, можно восстановить до первичных аминов либо каталитическим методом (Ni/H_2), либо с помощью восстановителей типа металл — кислота ($\text{Sn} + \text{HCl}$). Примеры приведены ниже:



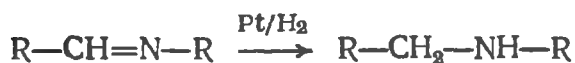
Взаимодействие первичных амидов с щелочными гипобромидами дает низшие первичные амины:



Эту реакцию нельзя применять для амидов, имеющих алкильный или арильный заместитель у атома азота.

6.2.3. Получение вторичных аминов

Вторичные амины получают при восстановлении иминов (оснований Шиффа), т. е. соединений, содержащих группу >C=N- . Сами имины можно получить из альдегидов или кетон (разд. 7.1.4, А).



6.2.4. Получение третичных аминов

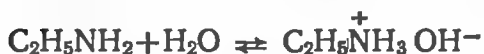
Третичные амины образуются при пиролизе или восстановлении четвертичных аммониевых солей (разд. 6.3).

6.2.5. Свойства аминов

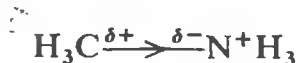
Низшие амины представляют собой газы или жидкости с характерным аммиачным или рыбным запахом, растворимые в воде и большинстве органических растворителей. При возрастании относительной молекулярной массы амины становятся менее растворимыми в воде и более дурно пахнущими. Отталкивающий запах гниющего мяса обусловлен присутствием путресцина $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ и кадаверина $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, образующихся при ферментативном разложении белков (разд. 18.1.3).

6.2.6. Реакции аминов

1. Наиболее отличительное свойство аминов — это их основность. Так же как и аммиак, они образуют с кислотами соли за счет свободной электронной пары на атоме азота, завязывающей связь с ионом водорода (протоном). Водные растворы аминов имеют сильнощелочную реакцию:



Алифатические амины — более сильные основания, чем аммиак. Это обусловлено индуктивным сдвигом электронной плотности от углерода к азоту, что приводит к большей стабилизации положительного заряда на аммонийном азоте. Аналогично устойчивость карбокатионов зависит от наличия алкильных заместителей (разд. 3.3.3).



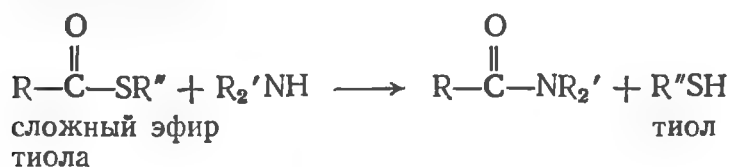
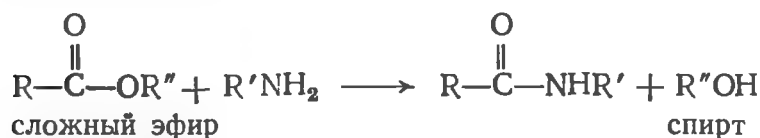
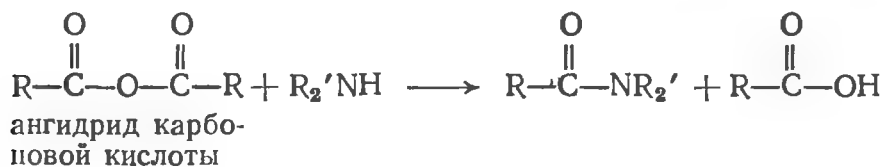
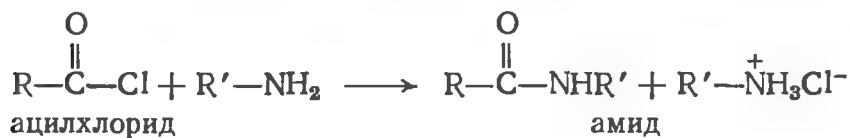
2. Свободная электронная пара на атоме азота придает аминам свойства нуклеофильных реагентов, взаимодействующих с электронодефицитными центрами многих органических молекул. Например, образование солей (нуклеофильная атака на H^+ или H_3O^+)*, взаимодействие с алкилгалогенидами (см. разд. 4.1.3, А) — типичные нуклеофильные реакции аминов.

За счет свободной пары азота амины, так же как и аммиак, образуют с ионами тяжелых металлов комплексные соединения: $\text{Cu}^{2+} + \text{CH}_3\text{NH}_2 \rightarrow [\text{Cu}(\text{NH}_2\text{CH}_3)_4]^{2+}$, ср. $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$

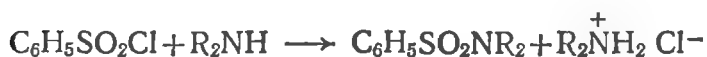
Первичные и вторичные амины реагируют с некоторыми производными карбоновых кислот, образуя амиды (например, хлорангидриды, ангидриды, сложные эфиры, тиоловые эфиры). Все

* Строго говоря, в этой реакции амины действуют как основания (разд. 4.1.3, А). — *Прим. перев.*

эти реакции начинаются с нуклеофильной атаки амина на частично положительно заряженный атом углерода карбонильной группы. Ниже приведены примеры этих реакций.

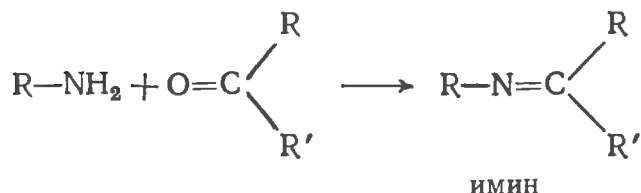


Аналогично реагируют хлорангидриды сульфоновых кислот (разд. 5.8), давая с первичными или вторичными аминами сульфонамиды:



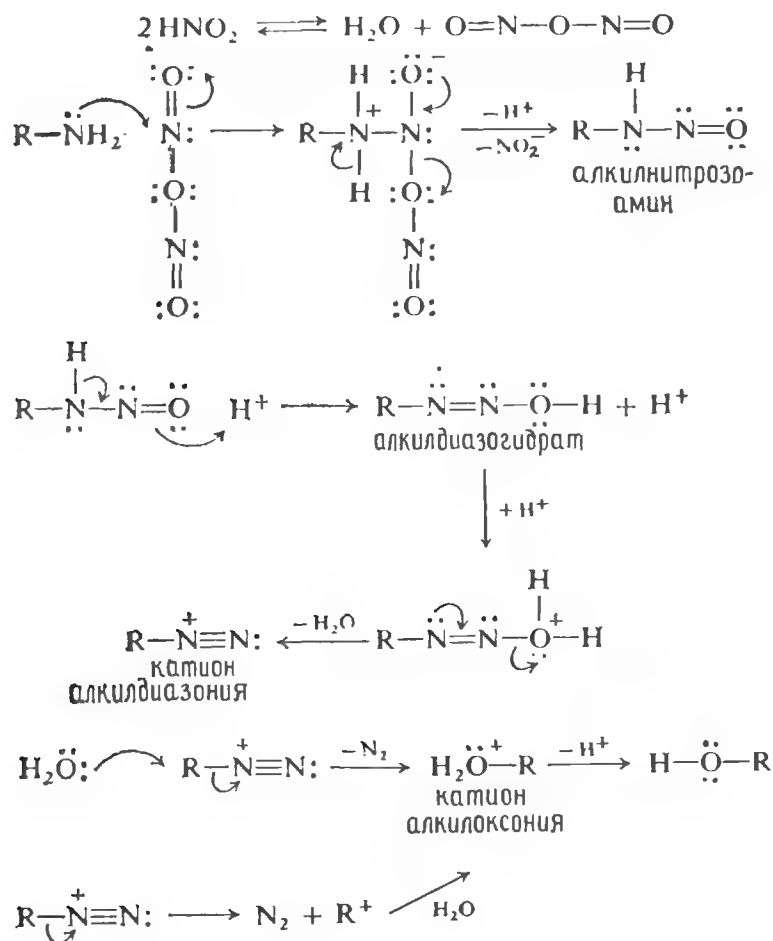
Третичные амины в подобные реакции не вступают, поскольку у них нет свободных атомов водорода. Механизмы всех этих реакций будут рассмотрены в разд. 8.3.4.

3. Первичные амины присоединяются к карбонильным соединениям (альдегидам и кетонам) с последующим отщеплением воды и образованием иминов (оснований Шиффа) (разд. 7.1.4, А):



4. Первичные и вторичные алифатические амины реагируют с азотистой кислотой, образующейся *in situ* при добавлении раствора нитрита натрия к ледяному раствору амина в избытке разбавленной минеральной кислоты. Действующей частицей в этой реакции является, по-видимому, ангидрид N_2O_3 , при взаимодействии которого с первичными аминами образуются спир-

ты. Механизм этой реакции является сложным многоступенчатым процессом:



Первоначально первичный амин превращается под действием азотистого ангидрида в нитрозоамин, который в присутствии кислоты перегруппировывается в изомерный алкилдиазогидрат. Протонирование атома кислорода в этом промежуточном соединении приводит к отщеплению воды и образованию нестабильного алкилдиазониевого катиона, который быстро распадается, давая карбокатион и свободный азот. Карбокатион немедленно реагирует с водой, образуя спирт (через алкилоксониевый ион)*. Фактически это $\text{S}_{\text{N}}1$ -реакция алкилдиазониевого катиона (разд. 4.1.3, А). Альтернативно диазониевый ион мог взаимодействовать с водой и по $\text{S}_{\text{N}}2$ -пути, согласованно выбрасывая азот и образуя алкилоксониевый ион (разд. 4.1.3, А). Суммарная

* Превращение первичного амина в спирт под действием азотистой кислоты протекает, как правило, с низким выходом. Это обусловлено тем, что помимо реакции с водой с образованием спирта карбокатион R^+ может взаимодействовать с другими нуклеофильными реагентами среды, например с NO_2^- . Кроме того, он может отщепить протон, давая алкен, и, наконец, карбокатион может претерпевать структурные перегруппировки.

реакция выглядит следующим образом:

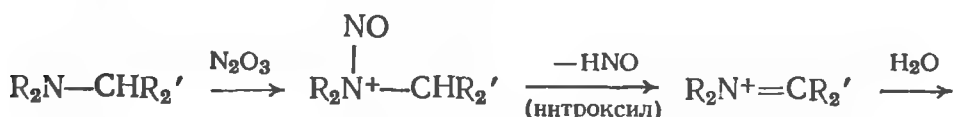


Вторичные амины также реагируют с азотистой кислотой, но в этом случае образующийся нитрозоамин стабилен, и его обычно можно выделить в виде желтого масла или твердого вещества. Многие нитрозоамины — канцерогены.

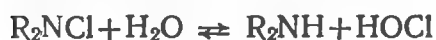


диалкилнитро-
зоамин

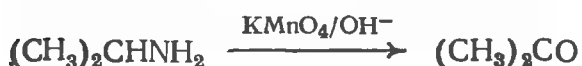
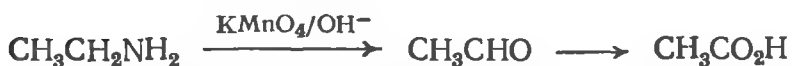
Взаимодействие третичных аминов с азотистой кислотой сопровождается потерей одной из алкильных групп и образованием нитрозоамина. Схему реакции в этом случае можно представить следующим образом:



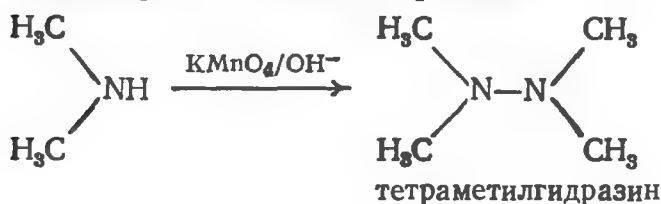
5. Гипохлориты щелочных металлов при реакции с первичными и вторичными аминами замещают атомы водорода, связанные с азотом, на хлор. Образующийся хлорамин находит применение как дезинфицирующее средство, поскольку в водном растворе он гидролизует, давая амин и хлорноватистую кислоту:



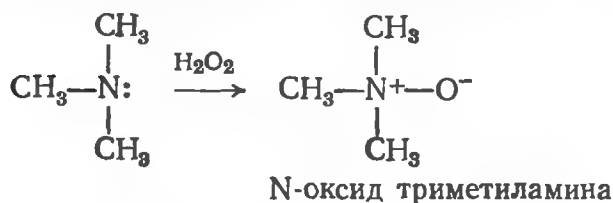
6. Окисление аминов в зависимости от условий реакции приводит к широкому спектру продуктов. Первичные амины окисляются щелочным раствором перманганата калия с образованием продуктов окисления соответствующего спирта. [N. В. Спирт, соответствующий первичному амину, не обязательно должен быть первичным, например $(CH_3)_2CHNH_2$ и $(CH_3)_2CHOH$.]



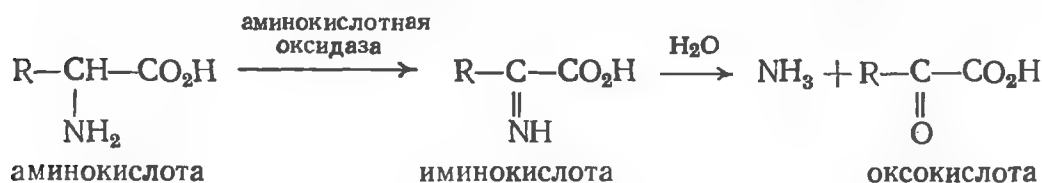
В таких же условиях вторичные амины окисляются до тетраалкилпроизводных гидразина:



Третичные амины трудно окисляются перманганатом, но под действием пероксида водорода превращаются в оксиды аминов (ср. сульфоксиды, разд. 5.7):



Ферментативное окисление аминов — важный биологический процесс. Так, например, при окислительном дезаминировании аминокислот первоначальное дегидрирование первичных аминокислот до иминокислот приводит к быстрому гидролизу с образованием соответствующего кетона (оксокислоты) и аммиака:

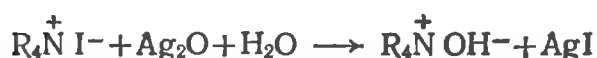


6.3. Алифатические четвертичные аммониевые соли

Существует единственный способ получения четвертичных аммониевых солей — это алкилирование третичного амина алкилгалогенидом или другим алкилирующим реагентом, например диметилсульфатом (разд. 10.1):



Четвертичные аммониевые соли представляют собой твердые вещества ионной структуры, хорошо растворимые в воде, метаноле или этаноле, но нерастворимые в большинстве апротонных растворителей, таких, как эфир, петролейный эфир, бензол. Гидроксиды тетраалкиламмония можно получить при взаимодействии водных растворов галогенидов с оксидом серебра или с помощью ионообменных смол:

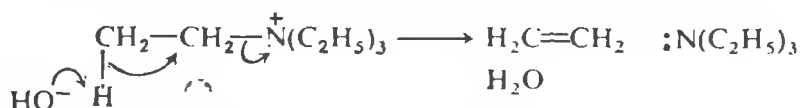


Четвертичные аммониевые соли — хорошо растворимые в воде ионные соединения. Они являются такими же сильными основаниями, как гидроксид натрия. Водные растворы гидроксидов тетраалкиламмония легко поглощают диоксид углерода из воздуха, образуя при этом карбонаты.

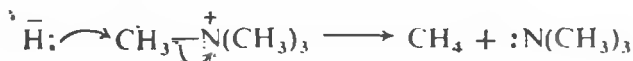
Четвертичные аммониевые соли имеют несколько характерных реакций. Нагревание галогенидов приводит к образованию третичного амина и алкилгалогенида. Процесс осуществляется за счет нуклеофильной атаки галогенид-аниона на атом углерода, соседний с положительно заряженным атомом азота. Реакция, обратная той, которая использовалась ранее для получения солей:



Нагревание четвертичных аммониевых гидроксидов сопровождается образованием алкенов и третичных аминов (разд. 3.3.1 и 6.2.4).

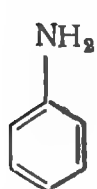


Четвертичные аммониевые соли взаимодействуют с алюмогидридом лития, давая алканы и третичные амины. Реакция осуществляется за счет нуклеофильной атаки гидрид-иона H^- на углеродный атом, соседний с положительно заряженным атомом азота (ср. выше пиролиз галогенидов).

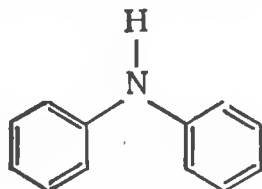


6.4. Ароматические амины

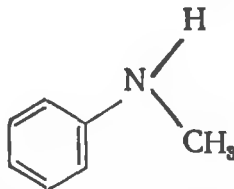
Ароматические амины — органические вещества, содержащие аминогруппу, непосредственно связанную с одним или более ароматическими кольцами.



аминобензол
(анилин,
фениламин)
(первичный)

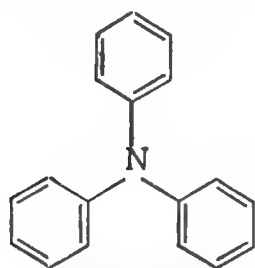


дифениламин

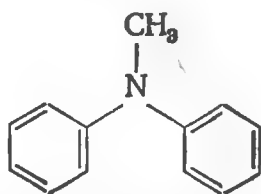


N-метиланилин
(N-метилфениламин,
метиламинобензол)

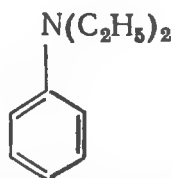
(вторичные)



трифениламин

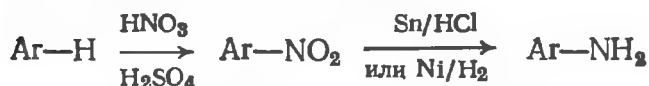


N-метилдифениламин

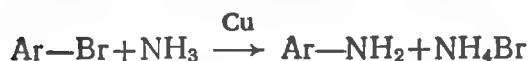
N,N-диэтиланилин
(N,N-диэтилфениламин,
диэтиламинобензол)

(третичные)

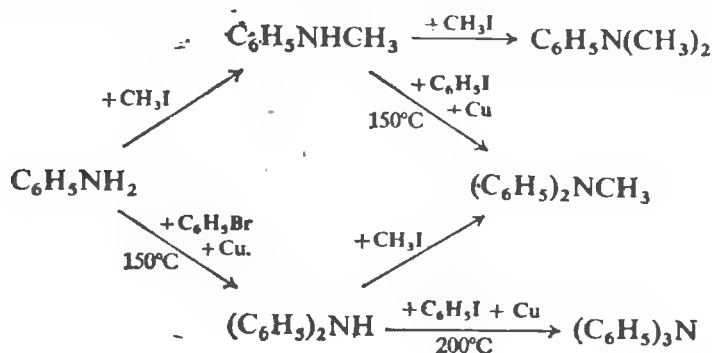
Первичные ароматические амины легко получают либо при восстановлении соответствующих нитропроизводных, синтезированных прямым нитрованием ароматических соединений, либо при реакции щелочного гипобромита с амидами карбоновых кислот (разд. 6.2.2):



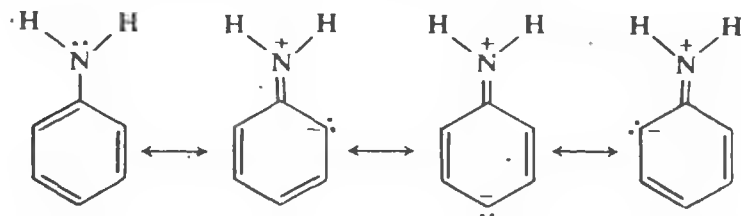
Непосредственно с аммиаком арилгалогениды не реагируют, поскольку они в принципе инертны по отношению к нуклеофильным агентам (разд. 4.2.2). Однако при высокой температуре в присутствии меди или ее солей можно получить ароматические амины из соответствующих галогенидов. Но это уже не обычная реакция нуклеофильного замещения, подобно взаимодействию алкилгалогенидов с аммиаком. Процесс осуществляется через комплексное медьсодержащее промежуточное соединение:



Вторичные и третичные амины можно получить либо путем алкилирования алкилгалогенидами первичных ароматических аминов (нуклеофильное замещение, разд. 4.1.3, А), либо при взаимодействии первичных аминов с арилгалогенидами в присутствии меди при высокой температуре (см. выше):

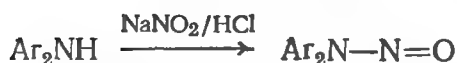
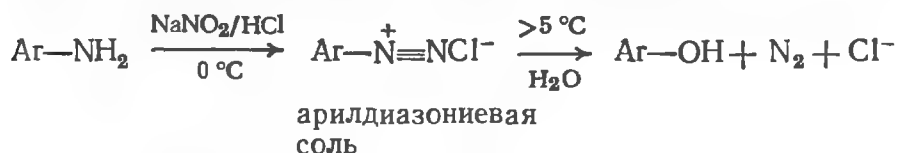


Ароматические амины представляют собой жидкости с высокой температурой кипения или низкоплавкие твердые вещества, умеренно растворимые в воде. Основность ароматических аминов существенно ниже основности аммиака (ср. алифатические амины). Причина этого состоит в том, что в молекуле анилина может происходить перекрывание орбитали свободной электронной пары атома азота с π -орбиталью ароматического кольца (разд. 1.2.1). Резонанс между возможными каноническими структурами изображен на схеме:



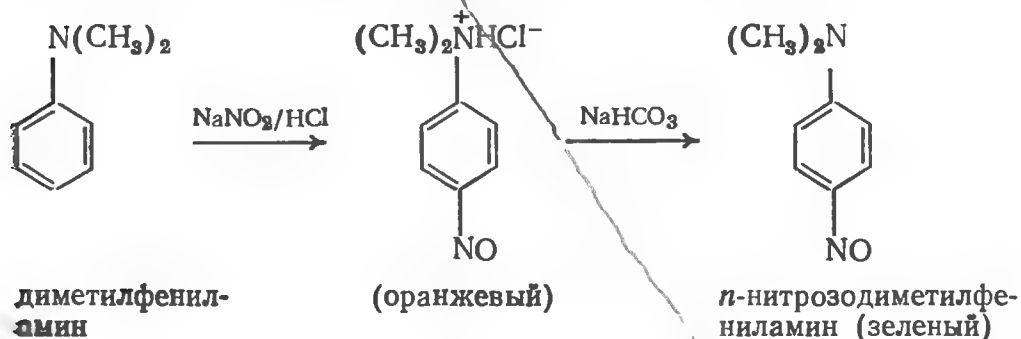
В результате этого мезомерного взаимодействия свободная пара на атоме азота в анилине становится менее склонной к образованию связи с водородным ионом по сравнению с аналогичной реакцией в аммиаке.

Первичные и вторичные ароматические амины образуют соли и ацилпроизводные, подобно соответствующим алифатическим аминам. По сходному механизму протекает реакция с азотистой кислотой (разд. 6.2.6), при этом первичные амины дают фенолы, а вторичные ароматические амины — нитрозоамины. Главное отличие от алкиламинов состоит в том, что в случае первичных ароматических аминов промежуточно образующееся соединение — катион диазония — устойчиво при 0°C и соответствующую диазониевую соль можно выделить в индивидуальном виде.

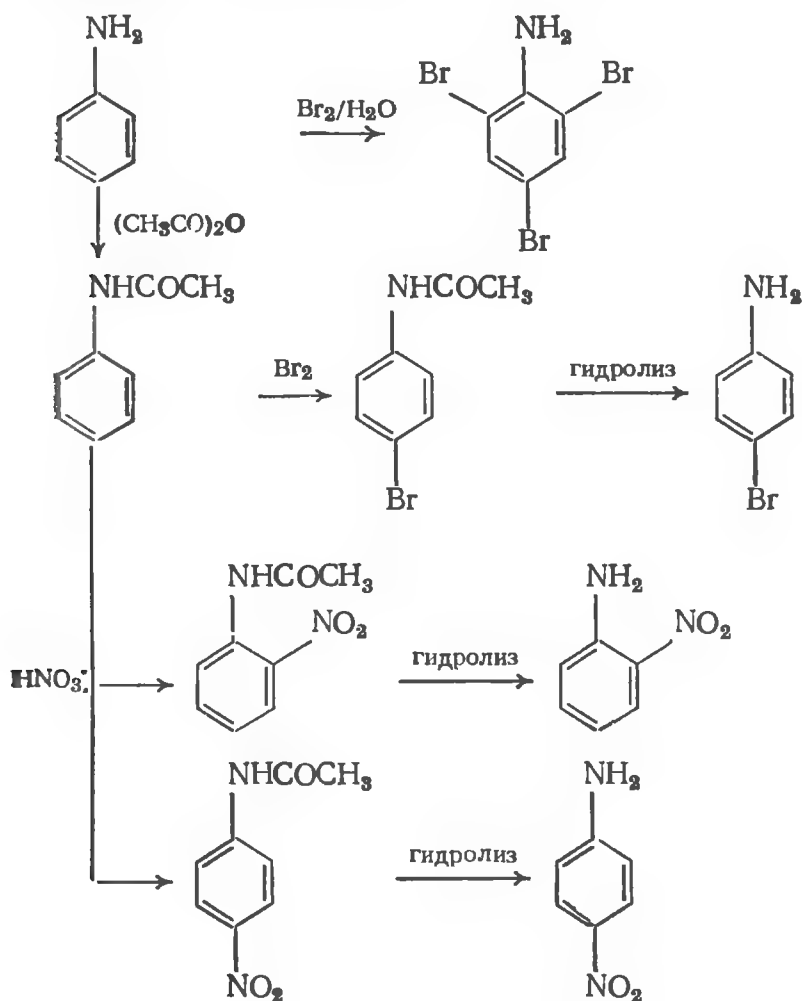


Третичные ароматические амины, содержащие две алкильные группы у атома азота, реагируют с азотистой кислотой с образованием продуктов нитрозирования ароматического кольца. Эти нитрозопроизводные являются основаниями, имеющими зеленую окраску; при переходе в соль цвет вещества становится оранжевым.

Реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце идут очень легко в *орто*- и *пара*-положения по отношению к аминогруппе. Легкость замещения подтверждается примером реакции, приведенной выше. При взаимодействии третичных



ароматических аминов с азотистой кислотой идет электрофильное замещение под действием очень слабого нуклеофила — нитрозоний-катиона NO^+ (см. выше и разд. 5.3.3) (ср. нитроний-катион NO_2^+ , разд. 3.5.2, Б). При этом образуются нитрозопроизводные аминов. Так же как и в случае фенолов, галогенирование ароматических аминов протекает так быстро, что остановить процесс на стадии образования монопроизводного не удастся. Фениламин (анилин) с концентрированной азотной кислотой реагирует со взрывом.

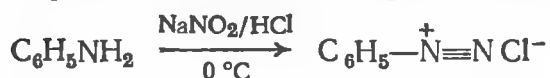


Однако можно защитить аминогруппу, проведя ацилирование первичных и вторичных ароматических аминов. Образовавшиеся при этом амиды спокойно вступают в реакции электрофильного замещения, давая *орто*- и *пара*-монопроизводные. Последующий гидролиз амидной функции восстанавливает аминогруппу в ароматическом кольце.

Ароматические четвертичные аммониевые соли известны, но они представляют незначительный биологический интерес.

6.5. Ароматические соли диазония

При взаимодействии первичных ароматических аминов с азотистой кислотой при 0 °С образуются диазониевые соли, устойчивые ниже 5 °С. Схема этой реакции идентична описанной в разд. 6.2.6 для алифатических первичных аминов.

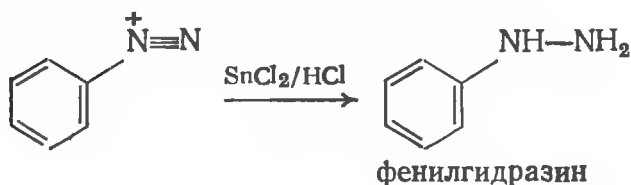


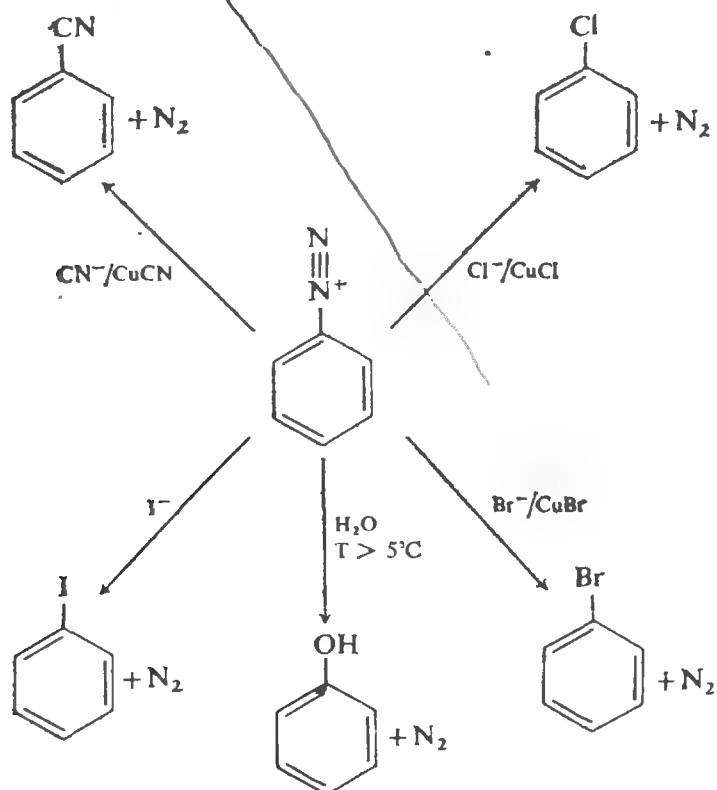
Ароматические соли диазония можно выделить в виде кристаллических ионных соединений, легко взрывающихся, однако обычно их получают в растворе без выделения в чистом виде. Благодаря способности диазониевой группы легко замещаться на многие другие функциональные группы диазониевые соли имеют большое значение для химии. Однако для биологии эти соединения представляют небольшой интерес, поэтому будут рассмотрены только в данной главе. Ароматические соли диазония могут реагировать по двум путям, отличающимся друг от друга судьбой диазониевой группы.

6.5.1. Реакции ароматических солей диазония

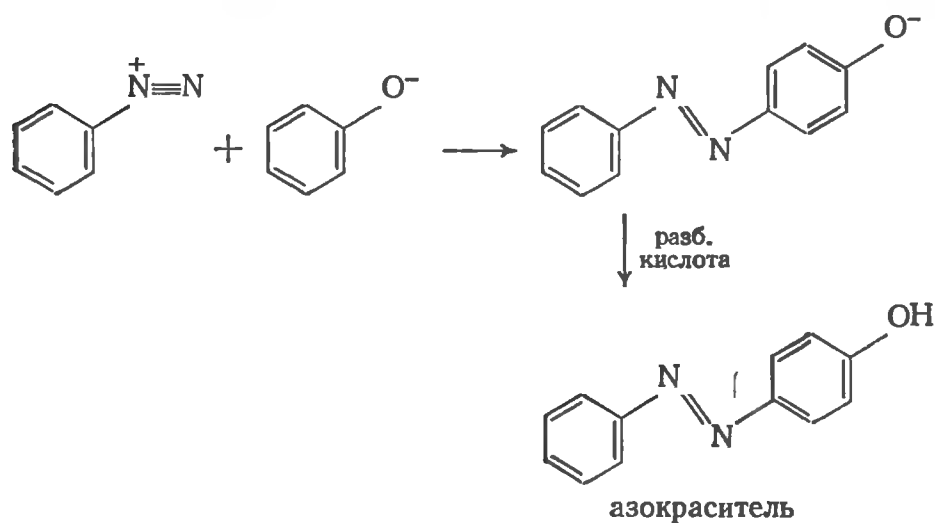
А. Реакции, сопровождающиеся выделением азота. При разложении водных растворов солей диазония при температуре выше 5 °С образуются фенолы и свободный азот. В присутствии галогенид-аниона и солей одновалентной меди диазониевая группа замещается на галоген. Аналогично щелочные цианиды с добавкой цианида меди катализируют превращение диазониевых солей в ароматические нитрилы (см. схему на с. 111).

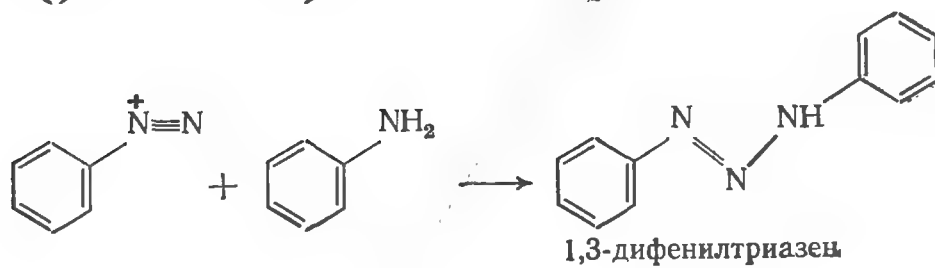
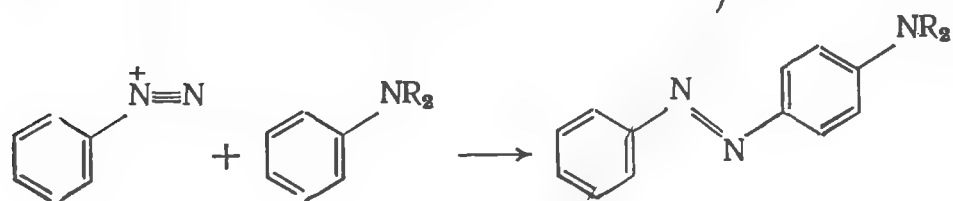
Б. Реакции с сохранением диазониевой группы. 1. Восстановление солей диазония хлоридом олова(II) в солянокислом растворе дает фенилгидразины:





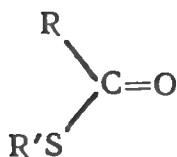
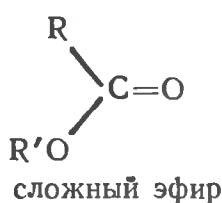
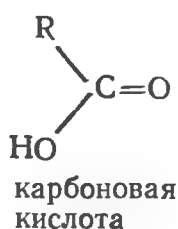
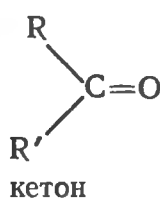
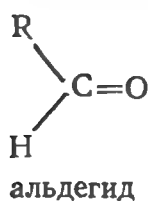
2. Диазониевый катион является слабым электрофилом и вступает в реакции электрофильного замещения с активированными ароматическими соединениями. В щелочной среде протекает реакция азосочетания фенола с солями диазония, приводящая к получению желтых или красных азокрасителей (по-видимому, реагирует феноксид-анион). Аналогичную реакцию с диазониевыми солями дают третичные ароматические амины. Первичные или вторичные ароматические амины реагируют по атому азота, образуя диарилтриазены:



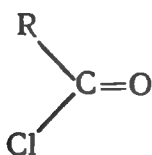


Простые карбонильные соединения

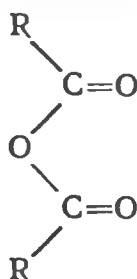
Карбонильная группа (карбонил) >C=O — структурная группа, общая для большого числа функциональных групп, многие из которых имеют важное значение для природных соединений. Ниже приведены и названы некоторые из таких функциональных групп:



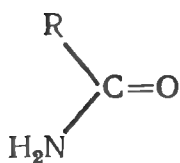
тиоэфир



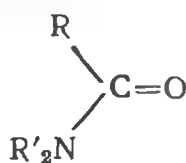
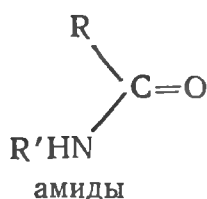
ацилхлорид



ангидрид карбоновой кислоты



амины

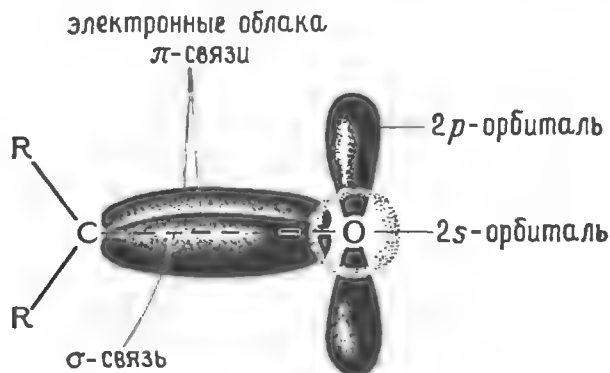


$\text{R}, \text{R}' =$ алкильные или арильные группы

Мы рассмотрим химию нескольких классов карбонильных соединений, но прежде необходимо остановиться на некоторых свойствах самой карбонильной группы, поскольку они являются общими для многих карбонилсодержащих функциональных групп.

Электронное строение карбонильной группы можно охарактеризовать, исходя из тех представлений, которые были даны в разд. 1.2. sp^2 -Гибридизированный атом углерода и атом кислорода, содержащий несмешанные s - и p -орбитали, образуют

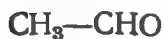
σ -связь за счет sp^2 -орбитали углерода и p -орбитали кислорода. π -Связь карбонильной группы $>C=O$ возникает при перекрывании p -орбитали атомов углерода и кислорода. Остаются две sp^2 -орбитали углерода, используемые для образования σ -связей, а также одна s - и одна p -орбитали кислорода, на каждой из которых находится по паре свободных электронов. Ниже приведено электронное строение карбонильной группы:



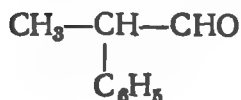
Благодаря большой электроотрицательности кислорода обе углерод-кислородные связи сильно поляризуются и атом углерода приобретает частичный положительный заряд. Этот положительный заряд является причиной индуктивного смещения электронов в связях между атомом углерода и соседними группами. Все эти особенности электронного строения карбонильной группы могут объяснить многие характерные реакции карбонилсодержащих соединений. Свободная пара на кислороде обуславливает электрофильную атаку; углерод карбонильной группы из-за частичного положительного заряда является местом атаки нуклеофильных частиц; индуктивный сдвиг электронов вдоль связей между углеродным атомом и соседними группами объясняет некоторые особые свойства групп, расположенных по соседству с карбонильной функцией.

7.1. Алифатические альдегиды и кетоны

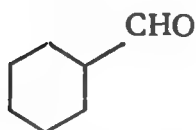
По систематической номенклатуре наличие альдегидной группы в молекуле обозначается суффиксом «-аль», добавляемым к названию родоначального углеводорода. Довольно часто используются названия альдегидов, образованные от названий соответствующих карбоновых кислот:



этаналь, ацетальдегид или уксусный альдегид (от уксусной кислоты)

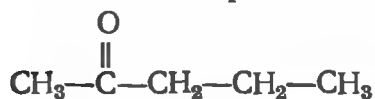


2-фенилпропаналь или 2-фенилпропионовый альдегид (от 2-фенилпропионовой кислоты)

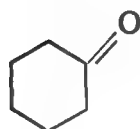


циклогексанкарбальдегид (от циклогексанкарбоновой кислоты)

Кетонная группа обозначается или префиксом «оксо» или суффиксом «-он». Кроме того, простые кетоны часто имеют рациональные названия, в которых указываются две группы, связанные с карбонилем:



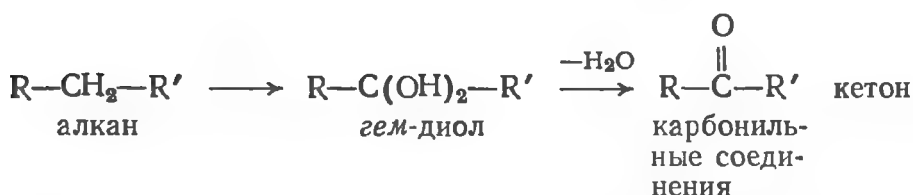
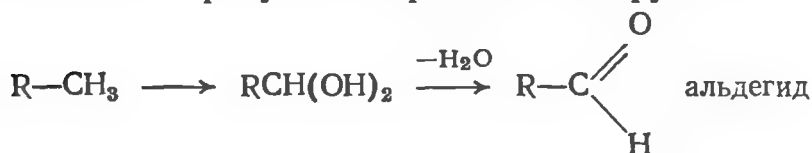
2-оксопентан или пентан-2-он (метилпропилкетон)



оксоциклогексан или циклогексанон

Существует также немало часто употребляемых тривиальных названий оксосоединений, например ацетон для пропан-2-она, ацетофенон для метилфенилкетона.

Алифатические альдегиды и кетоны являются продуктами окисления соответствующих первичных и вторичных спиртов. Образование альдегидов и кетонов формально можно представить следующей схемой: первоначально два атома водорода метильной или метиленовой группы алкана замещаются на два гидроксила, и затем при отщеплении воды от полученного *гем*-диола * образуется карбонильная функция



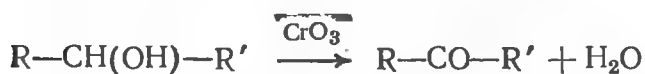
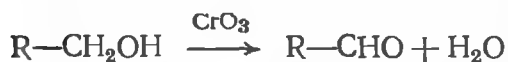
(Н. В. Эти реакции иллюстрируют только структурную связь органических веществ и ни в коей мере не являются методами получения оксосоединений.)

7.1.1. Получение альдегидов и кетонов

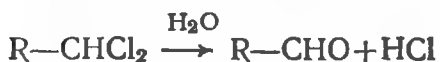
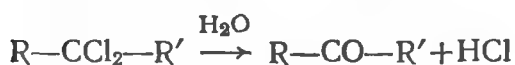
1. Окисление первичных и вторичных спиртов (разд. 5.1.3) — классический метод получения альдегидов и кетонов. В лаборатории в качестве окислителя часто используют хромовую кисло-

* Геминальные (*гем*) дизамещенные соединения содержат оба заместителя у одного и того же атома углерода (лат. *geminī* — близнецы).

ту (кислый раствор бихромата натрия), в промышленности применяют каталитическое окисление под действием кислорода. Окисление первичных спиртов следует проводить осторожно, чтобы образовавшиеся альдегиды не окислялись далее в карбоновые кислоты. При биологических процессах окисления окислителями являются ферменты NAD^+ и NADP^+ (разд. 19.3)



2. Гидролиз *гем*-дигалогеноалканов дает альдегиды и кетоны:



Кислый гидролиз ряда производных альдегидов и кетонов приводит к образованию карбонильных соединений, например гидролиз оксимов, гидразонов и т. д. (разд. 7.1.4, А).

3. При озоноллизе алкенов получают альдегиды и (или) кетоны в зависимости от строения алкена (разд. 3.3.3, Б).

4. Окисление *вицинальных* диолов иодной кислотой или тетраацетатом свинца приводит к образованию карбонильных соединений в соответствии со структурой исходного диола (разд. 5.2).

7.1.2. Общие методы получения кетонов

5. Гидратация алкинов всегда идет с образованием кетонов (разд. 3.4.3) (кроме гидратации ацетилен).

6. Кетоны можно получить с помощью β -кетозэфиров (разд. 15.2.2).

7.1.3. Свойства альдегидов и кетонов

Кроме метаналя (формальдегида) HCHO , который является газом, все низшие альдегиды и кетоны представляют собой нейтральные жидкости, хуже растворяющиеся в воде и имеющие более низкую температуру кипения, чем соответствующие спирты. Альдегиды и кетоны обладают характерным едким запахом.

7.1.4. Реакции альдегидов и кетонов

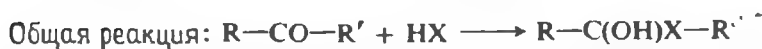
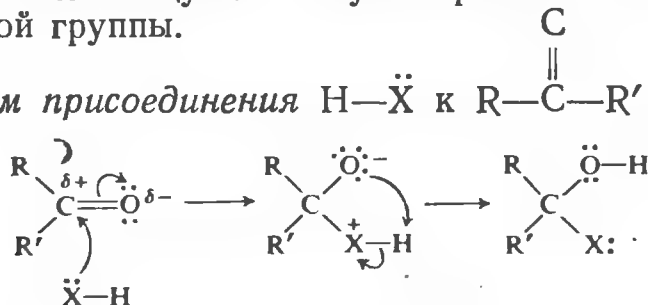
Реакции альдегидов и кетонов можно подразделить на несколько типов, отличающихся способом превращения карбонильной группы, а также атомом или группой, участвующими в реакции.

Будут рассмотрены следующие типы реакций альдегидов и кетонов:

- А. Нуклеофильная атака по карбонильной группе.
- Б. Электрофильная атака по карбонильной группе.
- В. Кето-енольная таутомерия и связанные с ней превращения.
- Г. Окисление альдегидов и кетонов.
- Д. Реакции смешанного типа.

А. Реакции альдегидов и кетонов с нуклеофилами. Альдегиды и кетоны дают ряд производных, образующихся либо при «реакциях присоединения» (т. е. реакциях, где молекулярная формула продукта есть сумма молекулярных формул исходных веществ), либо при «реакциях конденсации» (реакция, где соединение реагентов проходит с отщеплением воды или спирта). Оба этих типа превращений имеют общую начальную стадию процесса, заключающуюся в нуклеофильной атаке на углерод карбонильной группы.

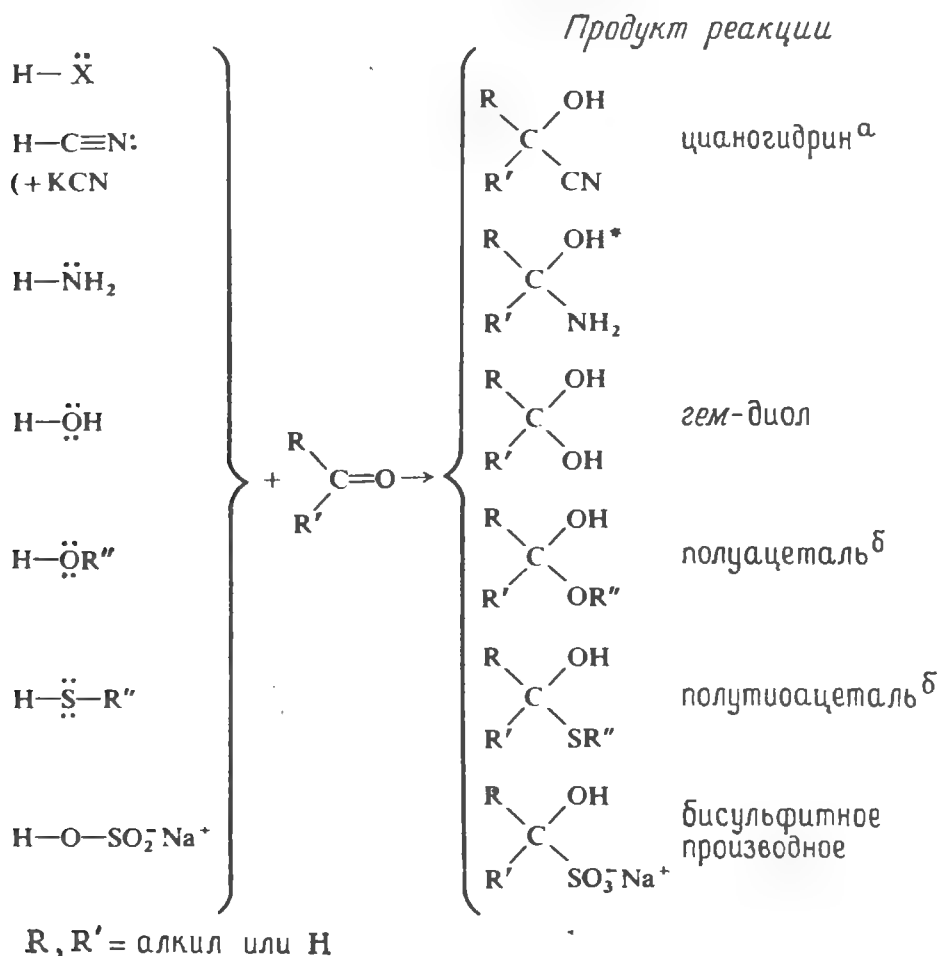
Механизм присоединения $\text{H}-\ddot{\text{X}}$ к $\text{R}-\overset{\text{C}}{\overset{\parallel}{\text{O}}}-\text{R}'$ следующий:



В результате поляризации карбонильной группы на атоме углерода возникает частичный положительный заряд. Нуклеофильная группа X реагента $\text{H}-\text{X}$ передает свободную пару электронов карбонильному углероду с одновременным перемещением π -связи к атому кислорода. В результате возникает промежуточная частица, содержащая два заряда. Связь $\text{H}-\text{X}$ в интермедиате вследствие положительного заряда на атоме X будет сильно поляризована, что в конечном счете приведет к отрыву H^+ , в то время как отрицательно заряженный атом кислорода, будучи основанием, склонен присоединить протон. В результате происходит перенос катиона водорода от X к кислороду. В протонсодержащих растворителях (например, в воде или этаноле) сам растворитель может быть донором и акцептором протонов, поэтому совсем необязательно, чтобы тот протон, который оторвался от X , присоединялся бы к атому кислорода.

(Альтернативно если соединение $\text{H}-\text{X}$ ионизировано на H^+ и X^- , то первоначальная нуклеофильная атака аниона X^- может проходить более эффективно, чем атака молекулы $\text{H}-\text{X}$. За этой стадией следует присоединение H^+ к отрицательно заряженному атому кислорода.)

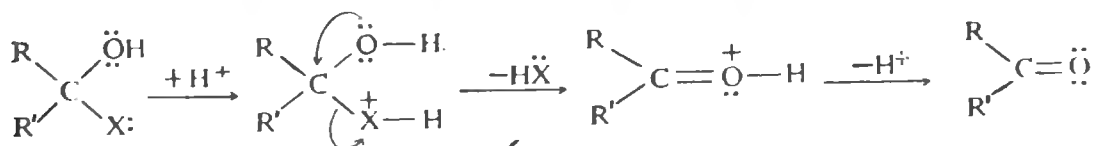
Реакции присоединения альдегидов и кетонов



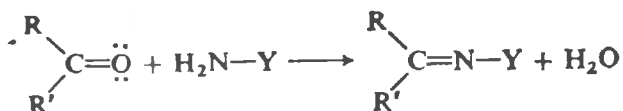
^a Реакция инициируется атакой CN^- (но не HCN) на карбонильную группу.

^б Выделить чистые соединения обычно не удается.

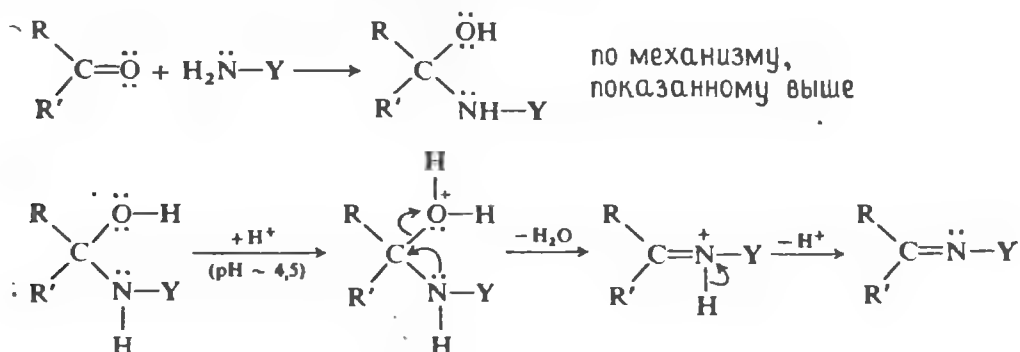
Реакции присоединения подобного типа довольно часто бывают обратимыми. В силу этого обстоятельства некоторые продукты выделить не удастся. Альдегидамиамики и бисульфитные производные альдегидов и кетонов легко разлагаются в кислой среде по следующему механизму:



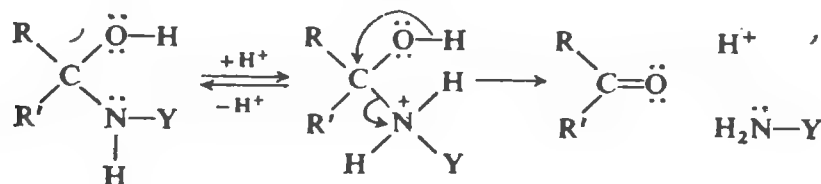
Реакции конденсации осуществляются между альдегидами и кетонами с многими органическими соединениями, содержащими группу $-\text{NH}_2$:



Механизм этой реакции следующий:

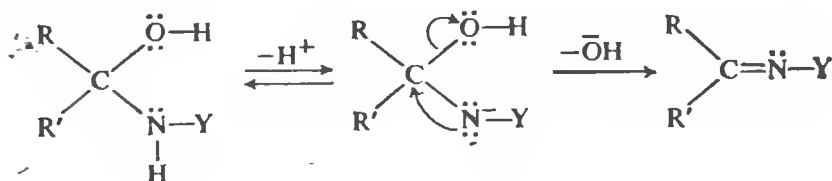


На первой стадии идет присоединение $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}$ к карбонильной компоненте (механизм описан выше). В слабокислой среде (например, буферный раствор ацетата) происходит протонирование кислородного атома гидроксильной группы, после чего следуют элиминирование воды и потеря протона группой NH , приводящие к образованию конечного продукта реакции. На первый взгляд может показаться удивительным, что протонирование продукта присоединения осуществляется не по атому азота, а по атому кислорода, хотя хорошо известно, что амины более сильные основания, чем спирты. Протонирование азота, несомненно, возможно, но образующийся при этом продукт будет либо обратимо терять только что приобретенный протон, либо

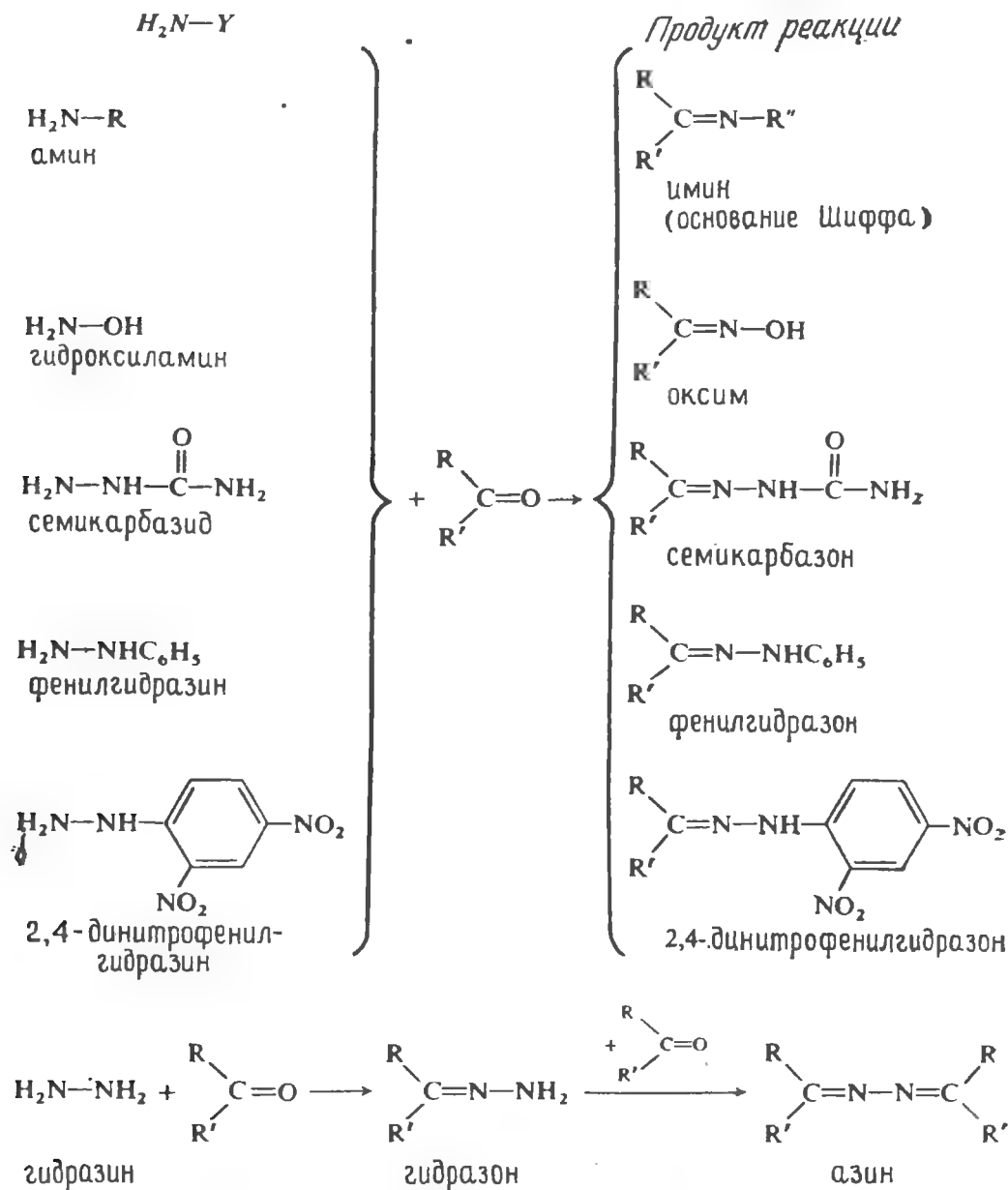


согласованно отщеплять протон и молекулу $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}$, возвращаясь при этом к исходным веществам. Протонирование кислорода, хотя и невыгодно, но необратимо ведет (при данных условиях) к образованию продукта конденсации.

Конденсация может идти и в условиях основного катализа. При этом от аминогруппы первоначального продукта присоединения отщепляется протон с образованием аниона, а затем гидроксильная группа



Типичные реакции конденсации альдегидов и кетонов

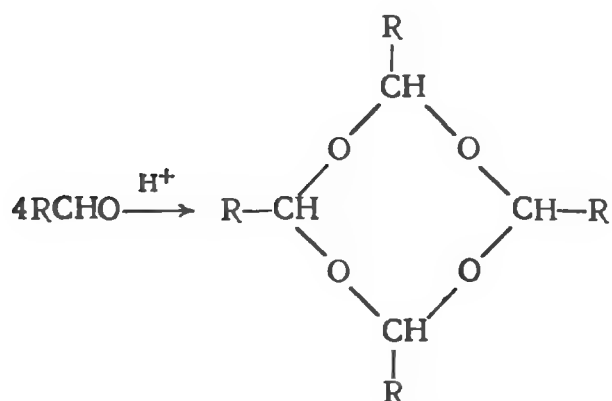


Так же как и продукты присоединения, продукты конденсации легко гидролизуются при кипячении с разбавленной минеральной кислотой (например, 1M HCl, pH 0). По механизму эта реакция является обратной получению производных (см. схему с. 121).

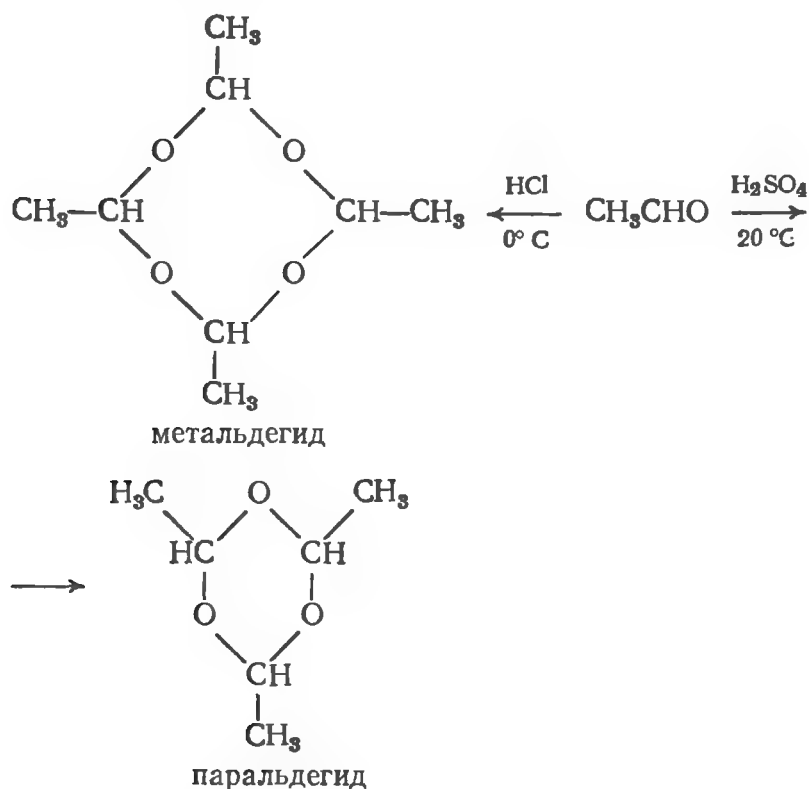
В сильноокислой среде (приблизительно в 10^4 раз более кислой, чем при реакции конденсации) первоначально происходит протонирование группы $C=N$. В результате этого равновесие последовательных реакций (все стадии механизма обратимы) сдвигается в сторону образования карбонильного соединения.

Процесс завершается превращением H_2N-Y в катион $H_3\overset{+}{N}-Y$,

Аналогично



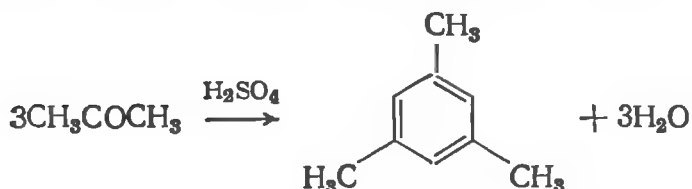
В зависимости от условий кислотного катализа при полимеризации ацетальдегида (уксусного альдегида) могут образоваться различные продукты:



Эти полимеры являются циклическими ацетальми (разд. 7.1.4, Д) и легко превращаются в исходный альдегид при нагревании с разбавленной минеральной кислотой.

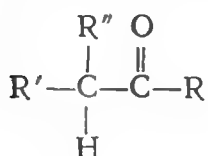
Кетоны не вступают в реакцию полимеризации такого типа, хотя некоторые из них при нагревании с концентрированной серной кислотой превращаются в ароматические соединения, на-

пример ацетон дает 1,3,5-триметилбензол (мезитилен):



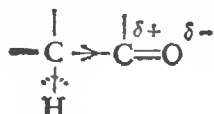
Кажется вполне вероятным, что иницирующей стадией этой конденсации является протонирование кислородного атома карбонильной группы.

В. Кето-енольная таутомерия альдегидов и кетонов. В присутствии оснований соединения типа



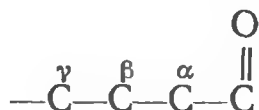
превращаются в анионы за счет отрыва протона от углеродного атома, соседнего с карбонильной группой*. Легкость отщепления протона определяется двумя причинами, вторая из которых более важна.

1. Индуктивный сдвиг вдоль связи C—CO вызывает более слабое смещение электронной плотности вдоль связи C—H, что способствует отрыву протона под действием основания.

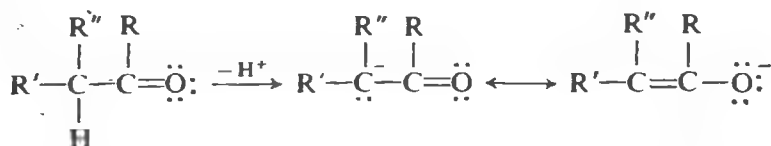


2. Образовавшийся на анионе отрицательный заряд не сосредотачивается на атоме углерода, поскольку орбиталь, содержащая два свободных электрона, вступает в сопряжение с π -связью карбонильной группы (разд. 1.2.1). В результате этого взаимодействия происходит рассредоточение отрицательного заряда более чем по одному атому, в частности и по электроотрицательному кислороду. Такой мезомерный (т. е. резонансно-стабилизированный) анион всегда намного легче образуется, чем анион, в котором отрицательный заряд локализован на

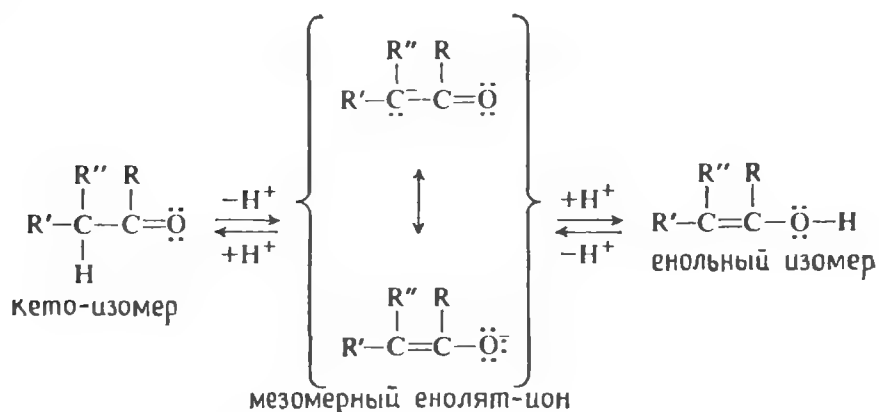
* Это положение часто обозначается по старой номенклатуре как α -положение:



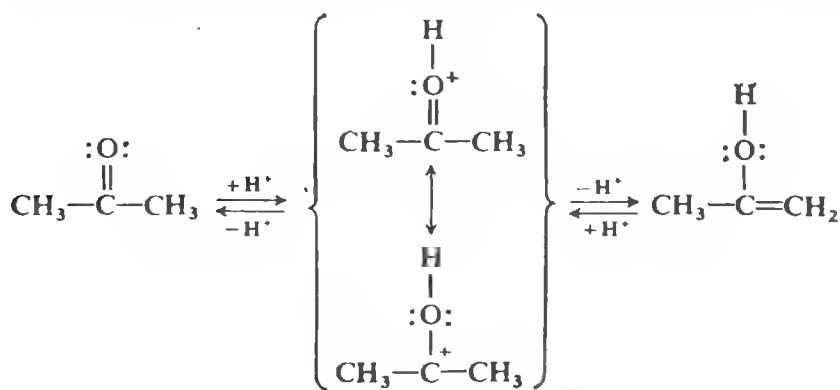
одном атоме:



Образовавшийся таким образом анион может протонироваться по двум положениям с образованием изомерных соединений, называемых кетонным и енольным изомерами, каждый из которых при потере протона возвращается к общему «енолят-аниону»

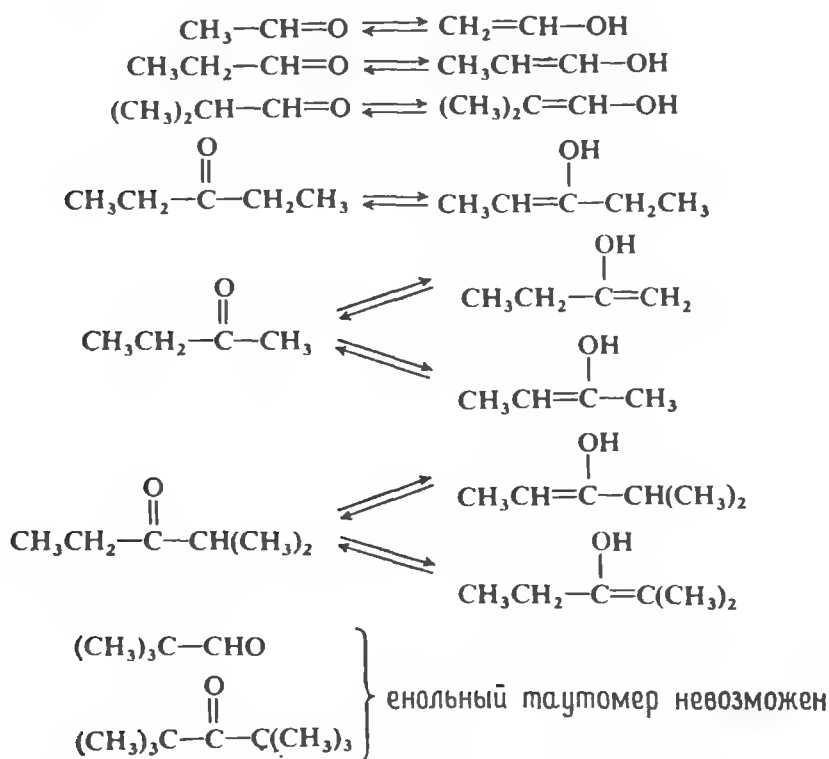


Итак, в присутствии основания альдегид или кетон, имеющий атомы водорода по соседству с карбонильной группой, будет находиться в равновесии со своим енольным изомером, и взаимопревращение осуществляется через енолят-анион, содержащийся в низкой равновесной концентрации. Хотя для получения высокой концентрации енолят-аниона необходимо использование сильных оснований [например, $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$], практически даже такие слабые основания, как щелочная поверхность стекла, катализируют взаимопревращение кетонного и енольного изомеров. Таким образом, любой обычный альдегид или кетон будет содержать в незначительной концентрации енол (если такой изомер может существовать). Для простых альде-



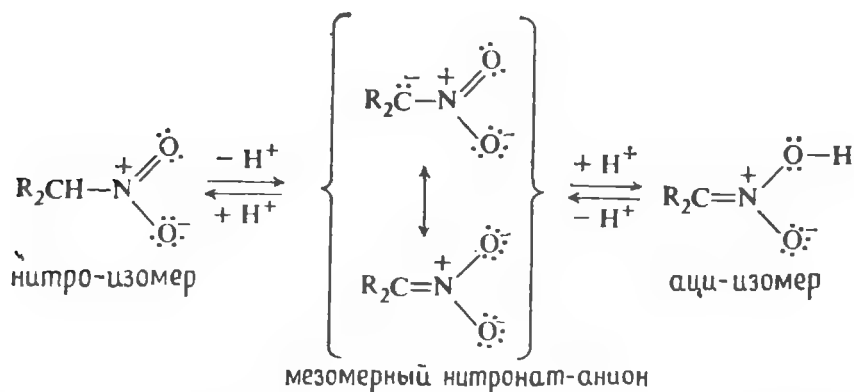
гидов или кетонов содержание енольного изомера обычно менее 1%, но для некоторых карбонильных соединений оно возрастает до 50%. Кето-енольное превращение может осуществляться не только в условиях основного катализа, но и под действием кислоты. Промежуточное соединение при кислотном катализе образуется за счет протонирования карбонильной группы. Если образовавшийся промежуточный катион отщепляет протон от кислородного атома, то образуется кето-изомер, а если протон уходит из α -положения, то возникает енол.

Ниже приведено несколько кето-енольных равновесий:



Структурные изомеры, легко переходящие друг в друга, называют *таутомерами*. Явление таутомерии наиболее характерно для соединений, содержащих «подвижный» атом водорода. Таутомерия известна не только для карбонильных соединений. Таутомерное превращение наблюдается, например, для алифатических нитросоединений, где существуют нитро- и *аци*-изомеры, превращающиеся друг в друга через мезомерный анион (с. 126).

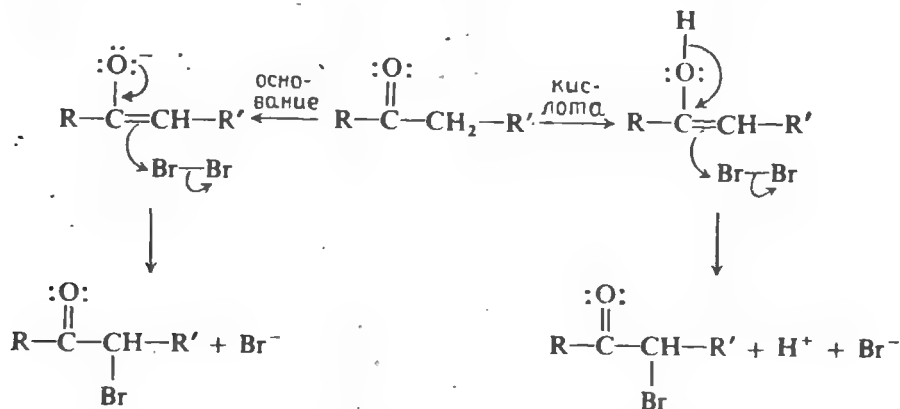
Важно уметь различать таутомерию и резонанс. Таутомеры — это различные соединения, которые обычно могут легко превращаться друг в друга, но которые в принципе можно выделить как индивидуальные, явно различающиеся соединения (такое разделение удастся в очень редких случаях, разд. 15.2.2). Если же несколько канонических структур описывают мезомер-



ное соединение, то эти формулы есть не что иное, как различные нетождественные пути описания единственной в своем роде частицы. Например, кетонная и енольная формы пропанона — различные химические соединения, которые при потере протона превращаются в один и тот же мезомерный енолят-анион. Для этого аниона можно написать две канонические структуры.

Енолят-анионы альдегидов и кетонов являются промежуточными соединениями в ряде реакций. Наиболее важными примерами могут служить галогенирование альдегидов и альдольное присоединение.

1. *Галогенирование альдегидов и кетонов.* Кетоны и альдегиды легко вступают в реакцию с галогенами (включая иод). При этом происходит замещение водородных атомов в α -положении оксосоединения на атомы галогена. Реакция заметно ускоряется в присутствии разбавленных щелочей или кислот. Кинетические исследования показали, что галоген взаимодействует с енольной формой (или енолят-анионом), а каталитическое действие кислоты и основания заключается в ускорении образования енолят-аниона и соответственно кето-енольного превращения. Реакция молекулы галогена с енолят-анионом или енолом — это обычная электрофильная атака на алкен:

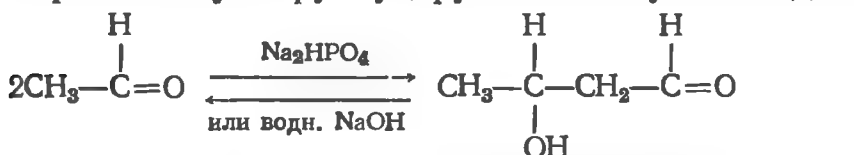


В присутствии избытка галогена замещаются все α -водородные атомы, в то время как углеводородные группы, более от-

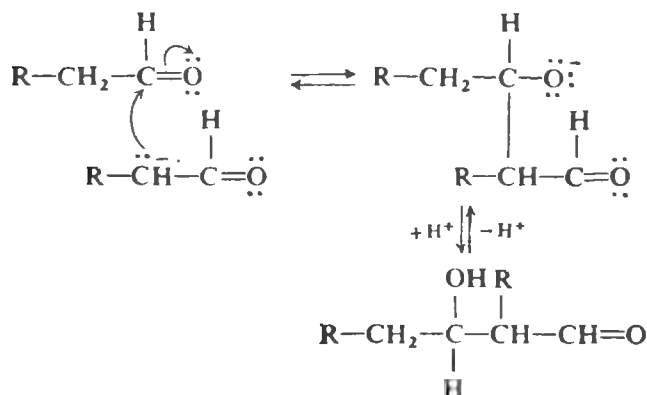
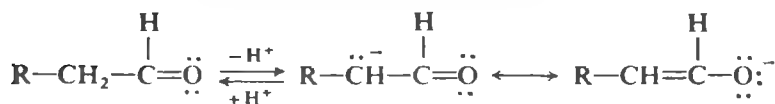
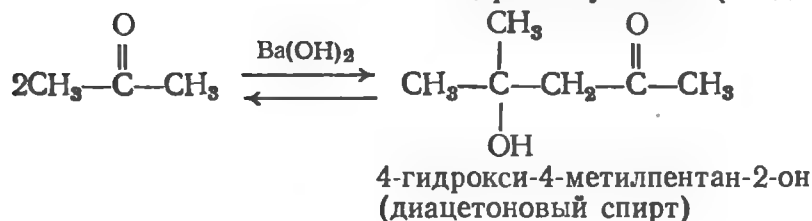
даленные от карбонила, в данных условиях галогенироваться не будут. Для замещения этих удаленных атомов водорода необходимо радикальное галогенирование (т. е. галоген + свет, разд. 3.1.3).



2. *Альдольное присоединение и родственные реакции.* В присутствии оснований большинство альдегидов и кетонов превращается в димеры (соединения, молекулярная формула которых по сравнению с исходным веществом-мономером удвоена). Эта реакция, названная по тривиальному названию димера ацетальдегида «альдольным присоединением»*, осуществляется через енолят-анион, который, действуя как нуклеофил, атакует карбонильную группу другой молекулы альдегида или кетона:

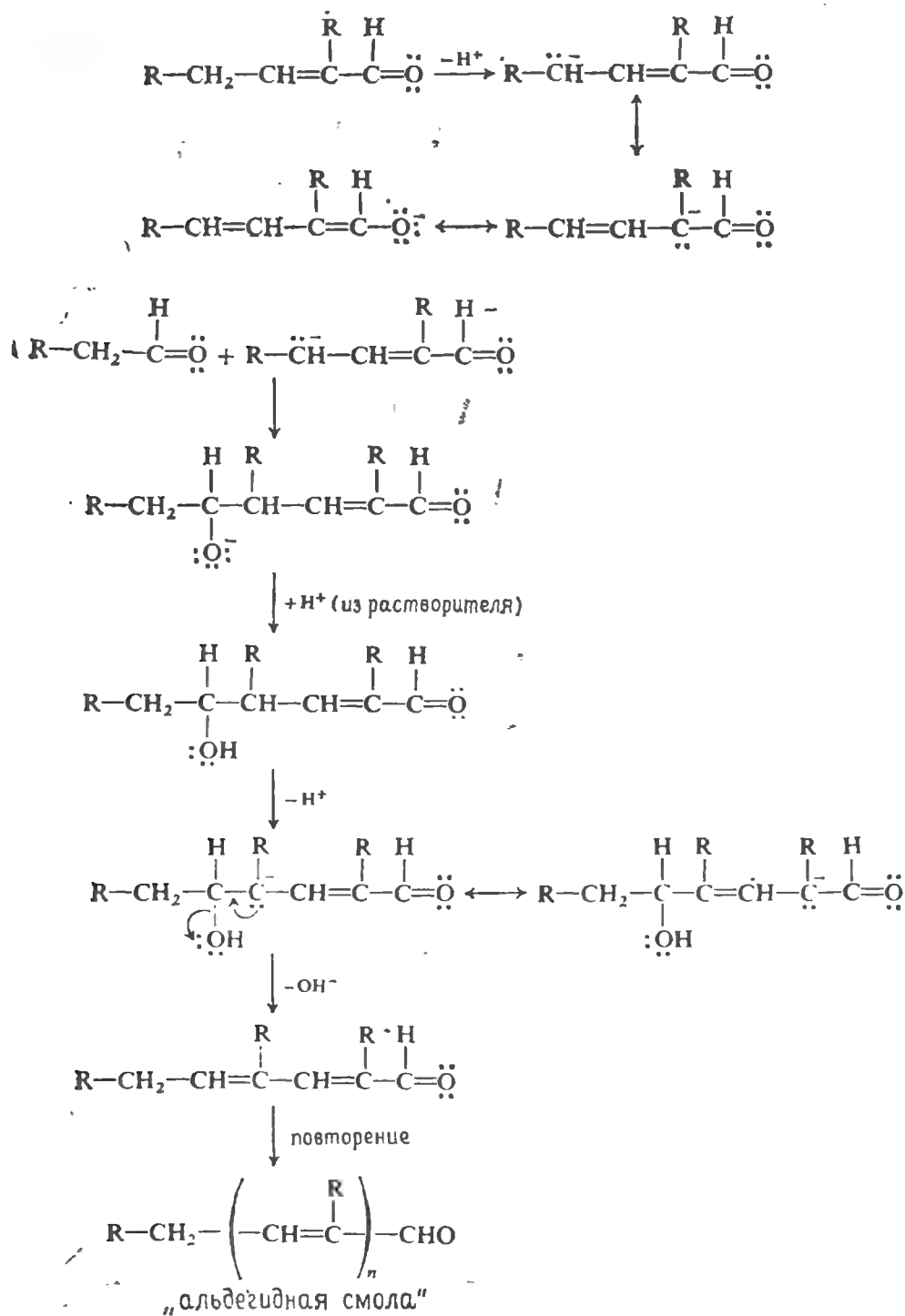


3-гидроксипропаналь (альдол)



* Реакции альдольного присоединения очень важны в биохимии, особенно при углеводном обмене веществ. Например, реакция соединения двух сахаров C_3 и C_4 дает сахар C_7 , обратная реакция катализируется ферментом альдолазой.

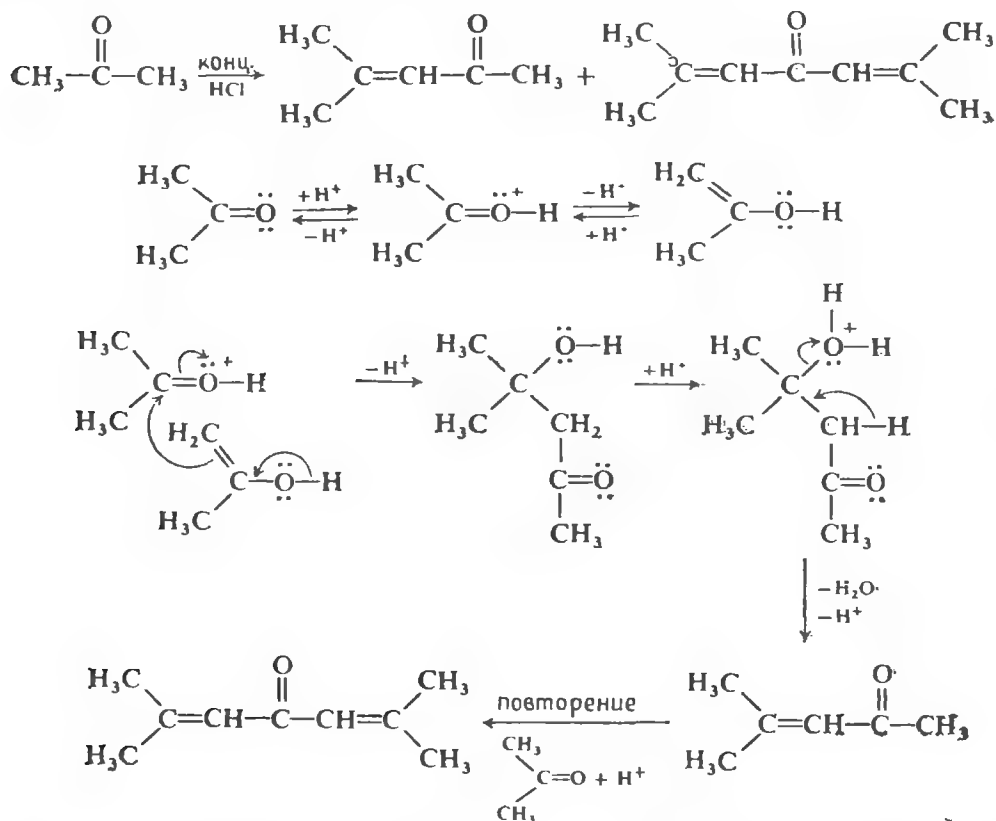
рого вступает в сопряжение с карбонильной группой. В результате сопряжения связей $C=C$ и $C=O$ метиленовая группа, соседняя с карбонилем, легко теряет протон, давая анион, где отрицательный заряд вследствие перенесения мезомерного эффекта карбонильной группы вдоль сопряженной двойной связи (разд. 1.2.1) делокализован по пяти атомам. Таким образом, образовавшийся в результате этого взаимодействия анион ока-



зывается более выгодным, чем обычный енолят-анион, где делокализация отрицательного заряда происходит только по трем атомам.

Образовавшийся мезомерный анион в свою очередь может атаковать другую молекулу исходного альдегида, давая альдоль, который теряет воду по механизму, описанному ранее. Неоднократное повторение этого процесса, осуществляемого через сопряженные еноляты, приводит к образованию ряда соединений с длинными цепями сопряженных двойных связей, обуславливающих темную окраску продуктов.

Кетоны, содержащие группу $-\text{CH}_2-\text{CO}-$, при нагревании со щелочами не дают смол, поскольку их образованию не благоприятствует состояние равновесия в иницирующем альдольном присоединении и в последующих стадиях. Однако обработка концентрированными минеральными кислотами может привести к конденсации двух или трех молекул кетона. По-видимому, в этом случае промежуточным соединением является енол. Иногда одновременно с продуктами конденсации образуются ароматические углеводороды (разд. 7.1.4, Б):

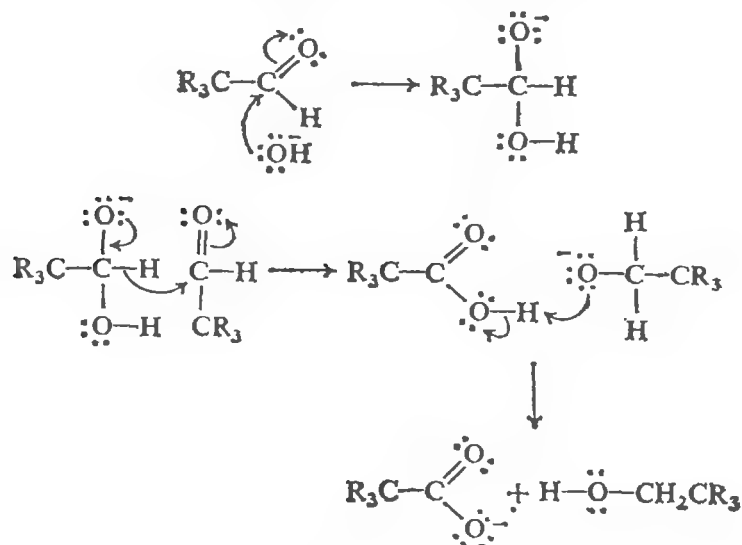


Для образования ненасыщенных полимерных соединений из альдегидов и кетонов необходимо присутствие в молекуле оксосоединения группы $-\text{CH}_2-\text{CO}-$. Карбонильные соединения, содержащие только один α -водородный атом, под дейст-

вием щелочей просто превращаются в соответствующие альдоли. Альдегиды (но не кетоны), не имеющие α -водородных атомов, в присутствии концентрированных щелочей вступают в реакцию Канницзаро. По существу это реакция самоокисления и самовосстановления карбонильной функции, в результате которой образуются соответствующий карбоксилат-анион и спирт:

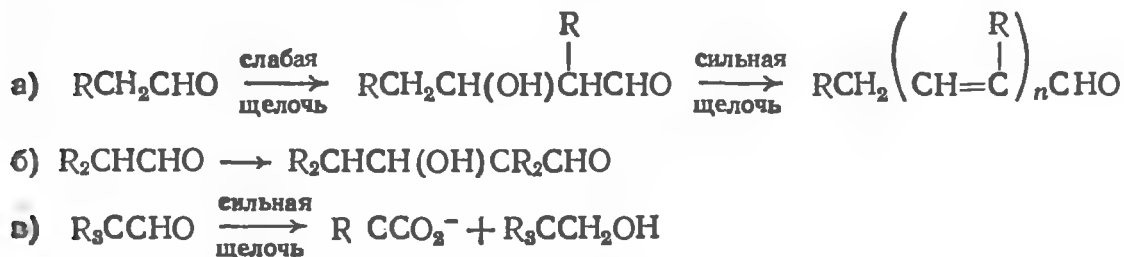
$$2R_3C-CHO + NaOH \rightarrow R_3C-CH_2OH + R_3C-CO_2^-Na^+ (R \neq H)$$

Механизм этой реакции включает иницирующую нуклеофильную атаку по карбонильной группе, за которой следует перенос гидрид-иона (H^-) к другой молекуле альдегида. Образовавшиеся алкоксид-анион и карбоновая кислота обмениваются



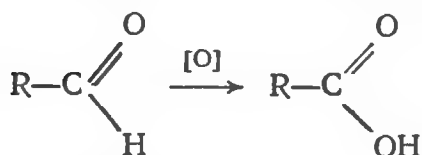
протоном, давая продукты реакции. Реакция Канницзаро протекает намного медленнее, чем конкурентное альдольное присоединение, и поэтому имеет место только тогда, когда невозможно осуществление реакции присоединения.

Таким образом, превращения альдегидов под действием щелочи можно обобщить в следующем виде:



Г. Окисление альдегидов и кетонов. Альдегиды легко окисляются в соответствующие карбоновые кислоты в отличие от кетонов, которые вступают в реакции окисления с большим трудом. Окисление альдегидов можно провести как с помощью обычных сильных окислителей (хромовая кислота, перманганат

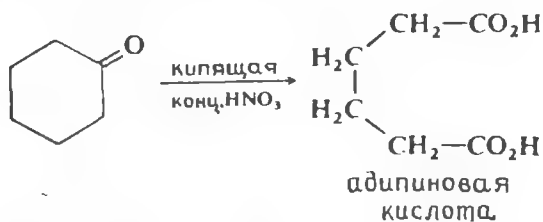
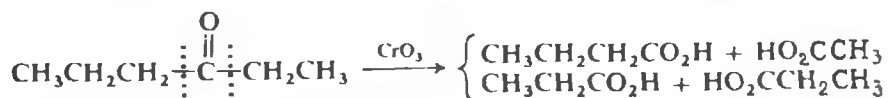
калия, азотная кислота), так и под действием слабых окисляющих агентов [щелочные растворы соединений меди(II) или серебра(I)]. Фелингова жидкость [щелочной раствор комплексного тартата меди(II)], раствор Бенедикта [щелочной раствор комплексного цитрата меди(II)], реактив Толленса (аммиачный раствор нитрата серебра, т. е. слабощелочной раствор $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$) окисляют простые альдегиды, образуя оксид меди(I) или металлическое серебро (реакция серебряного зеркала). Эти реагенты не окисляют простые кетоны (ср. углеводы, разд. 17.3.1) (N. В. Сильнощелочной раствор $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ окисляет очень быстро альдегиды, а многие простые кетоны — более медленно с осаждением металлического серебра.)



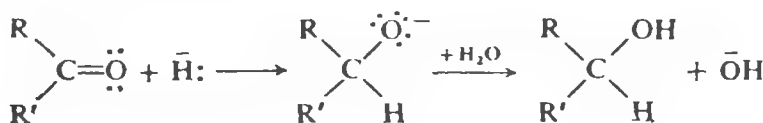
Например:



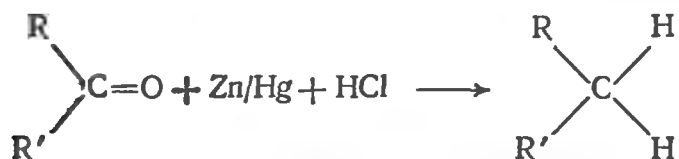
Окисление простых кетонов протекает с большим трудом. Только перманганат калия или хромовая кислота при нагревании очень медленно действуют на ацетон. Однако длительное и энергичное окисление кетонов приводит к разрыву связей C—C с образованием смеси карбоновых кислот.



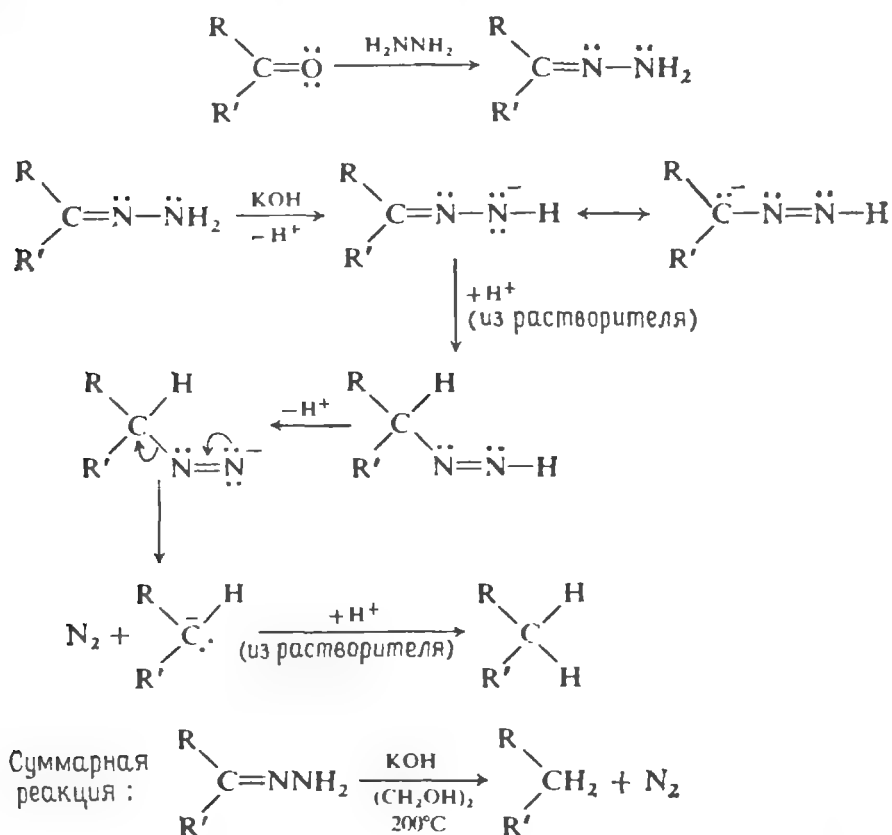
Д. Реакции смешанного типа. 1. Восстановление альдегидов или кетонов может привести либо к исходным спиртам, либо к углеводородам в зависимости от метода восстановления. Восстановление с помощью алюмогидрида лития или боргидрида натрия дает спирты за счет нуклеофильной атаки гидрид-иона по карбонильной группе:



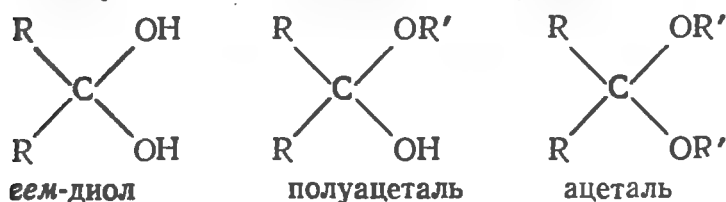
Аналогично восстановление «растворяющимся металлом» (например, Zn/HCl , Sn/HCl) или каталитическое гидрирование (например, Ni/H_2) обычно приводит к спирту. Однако использование амальгамированного цинка с соляной кислотой (восстановление по Клемменсену) дает углеводород. Процесс осуществляется по совершенно другому механизму:



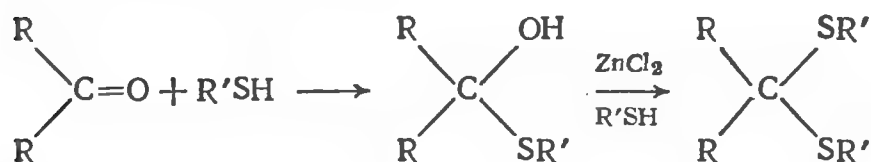
Еще один метод превращения альдегидов и кетонов в родоначальные углеводороды основан на взаимодействии сильных щелочей с гидразонами (разд. 7.1.4, А) (реакция Кижнера — Вольфа):



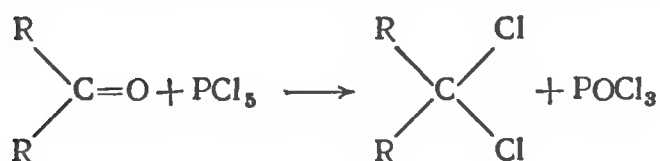
2. Образование ацеталей. Реакция присоединения альдегидов и кетонов к спиртам, приводящая к образованию полуацеталей, уже была описана. В присутствии кислотного катализатора



полутиоацетала. Обычно в качестве катализатора используется безводный хлорид цинка, действующий одновременно как дегидратирующий агент.



3. Атом кислорода карбонильной группы альдегида или кетона обычно может замещаться на атомы хлора при взаимодействии с пентахлоридом фосфора. Эта реакция является хорошим методом получения *гем*-дихлоропроизводных.



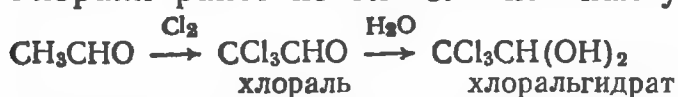
4. *Проба Шиффа*. Альдегиды, но не кетоны восстанавливают цвет фуксина, обесцвеченного диоксидом серы. Хотя химизм этой реакции неясен, установлено, что проба Шиффа является специфическим тестом на группу $-\text{CHO}$, но не на соответствующий диол $-\text{CH}(\text{OH})_2$.

В тех случаях, когда в смеси присутствуют оба вещества — и альдегид, и диол (например, хлораль, см. ниже), с реактивом Шиффа взаимодействует только свободный альдегид. Иногда эта реакция используется для гистохимических исследований. Полисахариды (разд. 17.4) предварительно окисляются периодатом натрия (разд. 5.2) до альдегидов, которые окрашивают реагент в пурпурный цвет.

Этаналь (ацетальдегид, уксусный альдегид) CH_3CHO — душистая нейтральная жидкость с т. кип. 21°C , получаемая в промышленности при гидратации этилена (разд. 3.4.3, А). В живых организмах является промежуточным соединением при ферментативном окислении этанола или в процессе спиртового расщепления глюкозы. Ацетальдегид обладает всеми обычными реакциями типичного альдегида, окисляется гипогалогенитами натрия до галоформов (например, хлороформа). Циклический тример, паральдегид (разд. 7.1.4, Б), используется как успокаивающее средство.

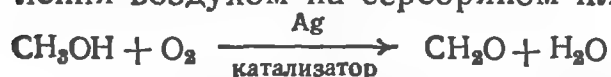
Хлорирование уксусного альдегида дает трихлороуксусный альдегид («хлораль»), который является одним из немногих карбонильных соединений, образующих устойчивый диол — «хлоральгидрат». Хлоральгидрат — твердое вещество с т. пл. 58°C , с реактивом Шиффа не реагирует. Сам хлораль — жид-

кость, т. кип. 98 °С. Хлоральгидрат и некоторые полуацетали хлорала ранее использовались как успокаивающие средства.

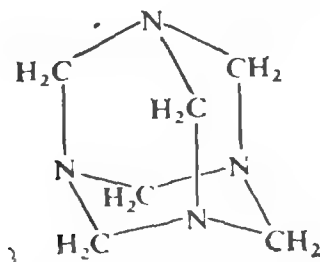
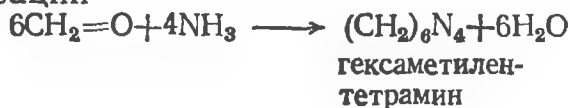


Метаналь (формальдегид) HCHO — едкий газ, т. кип. 19 °С, очень хорошо растворяющийся в воде с образованием раствора, называемого «формалин»; ядовит, с ярко выраженными бактерицидными свойствами, вследствие чего используется как дезинфицирующее средство и средство для консервирования. Несмотря на то что формальдегид — простейший альдегид, он далеко не типичный представитель этого класса веществ.

Муравьиный альдегид получается при окислении метанола либо обычными окислителями, либо путем каталитического окисления воздухом на серебряном или платиновом катализаторе:



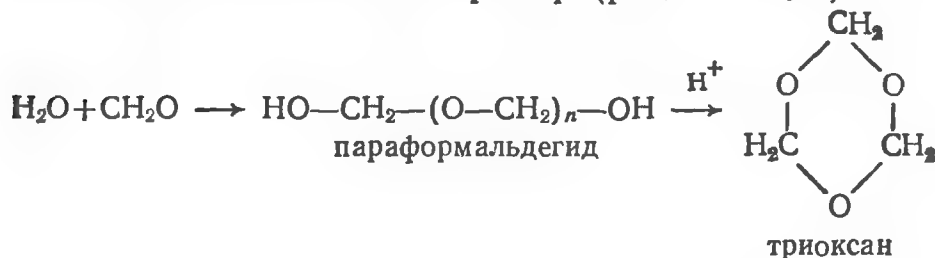
Во многих реакциях присоединения и конденсации альдегидов формальдегид проявляет обычную реакционную способность, но при взаимодействии с аммиаком образует сложный продукт конденсации



Муравьиный альдегид охотно реагирует с первичными аминами, превращая их в метиленимины:



В водных растворах формальдегида постепенно появляется осадок белого полимерного твердого вещества «параформальдегида», который при нагревании с кислотой легко превращается в обычный циклический тример (разд. 7.1.4, Б):



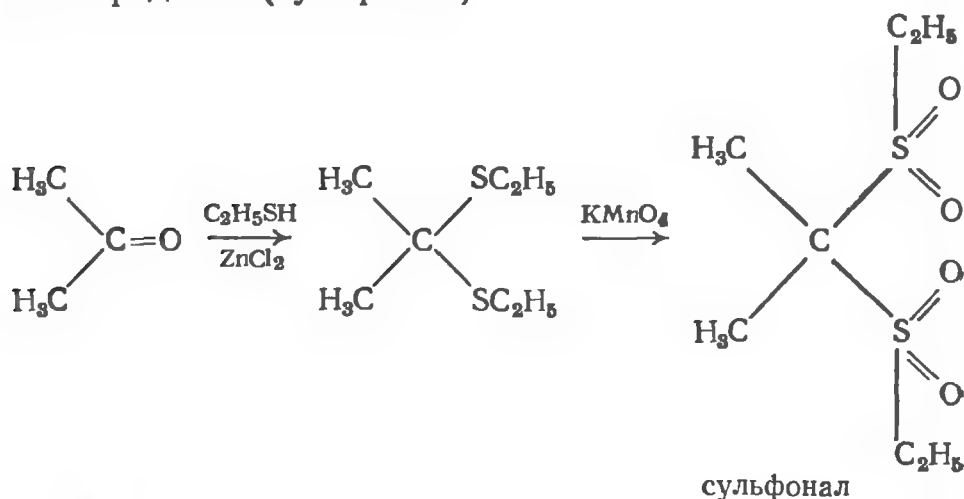
Из-за отсутствия алкильных заместителей у карбонильного атома углерода формальдегид не может существовать в енольной форме (разд. 7.1.4. В). Поэтому он не полимеризуется под действием щелочи, но в присутствии концентрированной щелочи дает реакцию Канниццаро:



По сравнению с другими альдегидами муравьиный альдегид — самый сильный восстановитель. Фелингова жидкость восстанавливается до оксида меди(I) и металлической меди, другие слабые окислители также могут восстанавливаться, например формальдегид восстанавливает хлорид ртути(II) до хлорида ртути(I). В этих реакциях сам муравьиный альдегид окисляется до муравьиной кислоты и далее — до воды и диоксида углерода:

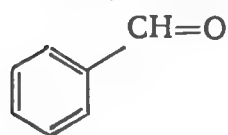


Пропанон (ацетон) CH_3COCH_3 — нейтральная жидкость, т. кип. 56°C , смешивается с водой; содержится в моче больных диабетом. Типичный кетон и помимо обычных реакций, так же как все метилкетоны (разд. 4.2.5), под действием гипогалогенитов натрия превращается в галоформ. Сульфоновое производное диэтилтиоацетала ацетона использовалось ранее как снотворное средство (сульфонал).

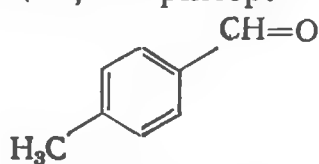


7.2. Ароматические альдегиды и кетоны

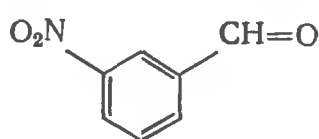
Ароматические альдегиды — органические соединения, где функциональная группа $-\text{CHO}$ соединена непосредственно с ароматическим кольцом, например:



бензальдегид



4-метилбензальдегид



3-нитробензальдегид

Их получают окислением соответствующих первичных спиртов или гидролизом *гем*-дихлоропроизводных (разд. 3.6.1 и 7.1.1). Ароматические альдегиды представляют собой нейтральные жидкости или твердые вещества, ограниченно растворимые в воде, более высококипящие, чем простые алифатические альдегиды. Реакционная способность карбонильной группы несколько меньше, чем у алифатических альдегидов.

Ароматические альдегиды дают большинство обычных продуктов присоединения и конденсации алифатических альдегидов (разд. 7.1.4, А). Однако, не имея водородного атома у углерода, соседнего с карбонильной группой, эти альдегиды не образуют таутомерных форм (разд. 7.1.4, В) и в сильнощелочных условиях вступают в реакцию Канниццаро (разд. 7.1.4, В):

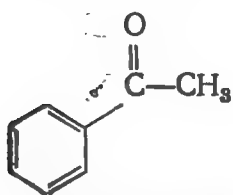


Окисление до соответствующих карбоновых кислот легко протекает под действием сильных окислителей (разбавленная азотная кислота, хромовая кислота, перманганат калия), но не всегда ароматические альдегиды восстанавливают фелингову жидкость или аммиачный раствор нитрата серебра (разд. 7.1.4, Г).

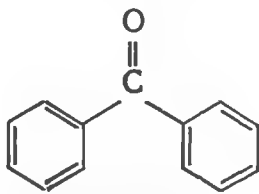
Восстановление альдегидов протекает по обычной схеме (разд. 7.1.4, Д) с образованием либо соответствующего спирта, либо углеводорода в зависимости от используемого реагента.

Электрофильное замещение в ароматическом кольце (разд. 3.5.2, Б) осуществляется главным образом в *мета*-положение по отношению к карбонильной группе.

Ароматические кетоны имеют или две ароматические группы, или арильную и алкильную группы:



метилфенилкетон
(ацетофенон)

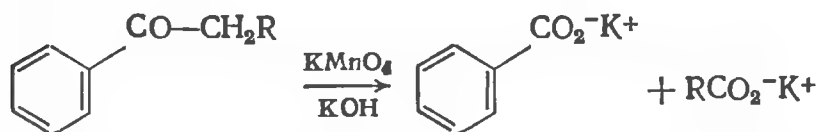


дифенилкетон
(бензофенон)

Их можно получить либо из соответствующих спиртов или *гем*-дигалогенопроизводных (разд. 7.1.1), либо по реакции Фриделя — Крафта при взаимодействии ацилхлорида с ароматическими углеводородами (разд. 3.5.2, Б).

Алкиларилкетоны ведут себя как нормальные кетоны, демонстрируя обычные реакции присоединения и конденсации. Таутомерия возможна для тех кетонов, у которых имеется водородный атом в α -положении. Окисление протекает с трудом и приводит к образованию исключительно ароматических карбоновых

кислот:

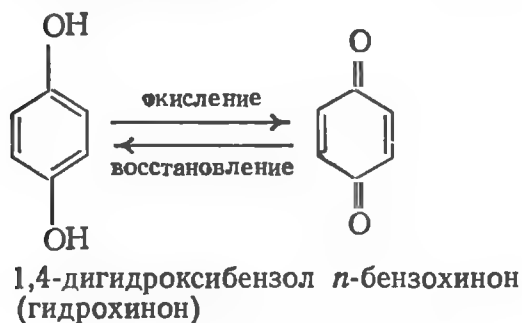
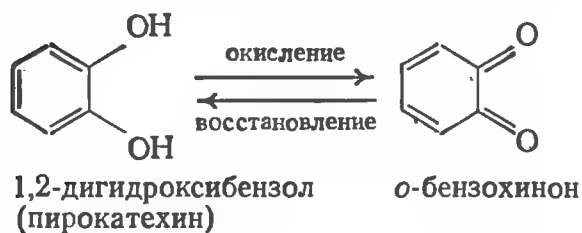


Восстановление до соответствующих вторичных спиртов или углеводов идет с хорошим выходом под действием обычных реагентов (разд. 7.1.4, Д). Электрофильное замещение в ароматическом ядре направляется преимущественно в *мета*-положение по отношению к карбонильной группе.

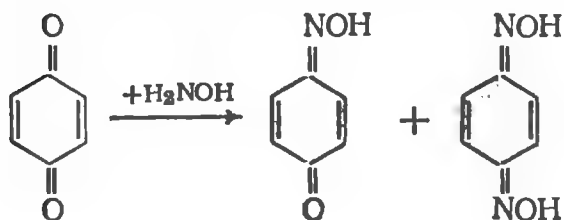
Диарилкетоны, хотя и намного менее реакционноспособны, чем диалкилкетоны, проявляют все обычные реакции карбонильной группы.

7.3. Хиноны

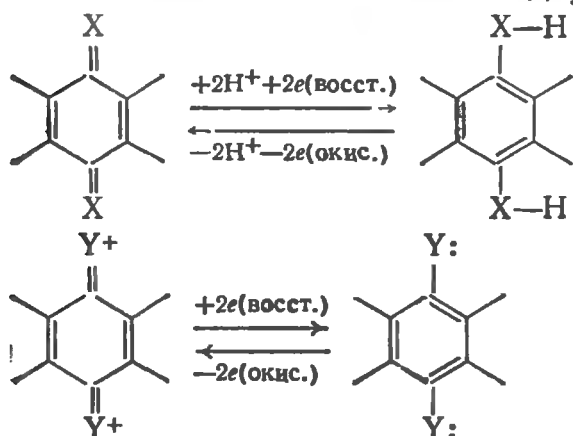
Хиноны являются продуктами окисления дигидрофенолов (гидрохинонов), их можно получить из соответствующих дигидроксibenзолов под действием слабых окислителей, таких, как хлорид железа (III), оксид серебра или даже воздух.



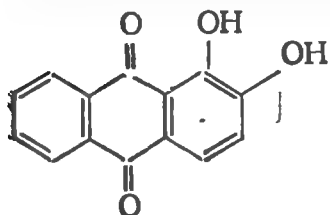
Хиноны обладают лишь некоторыми свойствами кетонов. Из *p*-хинонов образуются оксимы, но едва ли можно получить еще какое-либо карбонильное производное хинона.



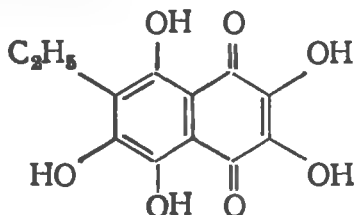
Под действием слабых восстановителей, таких, как сернистая кислота, хиноны превращаются в соответствующие дигидрофенолы (гидрохиноны). Известно немало биологических веществ, в которых содержится «хиноидная» система. Установлено, что некоторые из них участвуют в важных окислительно-восстановительных стадиях биологических процессов. В этих случаях особенность хиноидной структуры заключается в том, что она в результате легко протекающего обратимого процесса может восстанавливаться в «бензоидную» структуру:



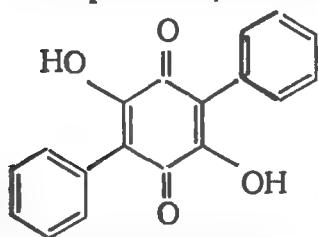
Сложные хиноны широко распространены в природе, многие из них являются пигментами:



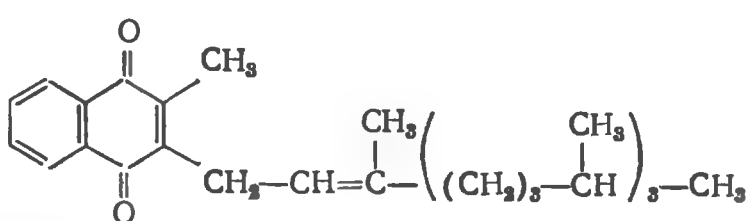
ализарин (растительный пигмент, использовался как краситель)



эхинохром А (пигмент морского ежа)



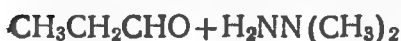
полипоровая кислота (пигмент грибов)

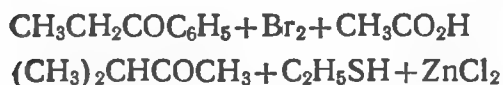


витамин K₂ (фактор свертываемости крови)

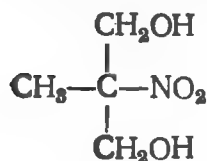
Задачи

1. Какие продукты образуются при взаимодействии следующих пар соединений? В каждом случае напишите механизм реакции.



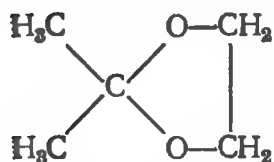


- В растворе ацетальдегида в тяжелой воде (D_2O) медленно образуются CH_2DCHO , CHD_2CHO и CD_3CHO . Этот процесс значительно ускоряется под действием как кислоты, так и щелочи. Каким образом эти катализаторы ускоряют изотопный обмен?
- В растворе ацетона в H_2^{18}O медленно образуется $(\text{CH}_3)_2\text{C}^{18}\text{O}$. Каков механизм этой реакции? Будет ли ускоряться этот процесс под действием кислоты или щелочи?
- Обработка нитроэтана формальдегидом и водным раствором гидроксида кальция приводит к образованию следующего соединения:



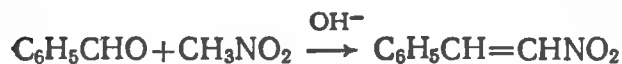
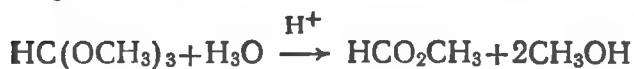
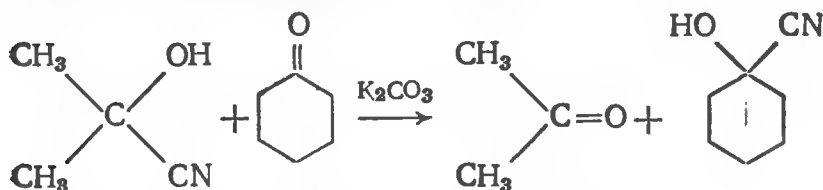
Каков механизм реакции?

- Можно ли предположить, что обработка кротонового альдегида иодом и карбонатом натрия даст $\text{CH}_2\text{ICH}=\text{CHCHO}$? Ответ поясните.
- Пропанон и этан-1,2-диол реагируют в присутствии кислого катализатора с образованием соединения

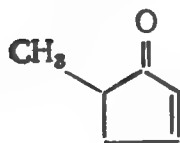


Каков механизм этой реакции?

- По какому механизму взаимодействуют глицериновый альдегид и дигидроксипропанон (разд. 5.2)? Будет ли эта реакция катализироваться кислотой или основанием?
- Объясните следующие превращения с учетом их механизмов:



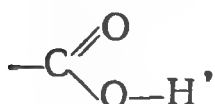
- Если циклический кетон, изображенный ниже, оставить на длительное время в растворе NaOD в D_2O , какой из атомов водорода заместится на дейтерий?



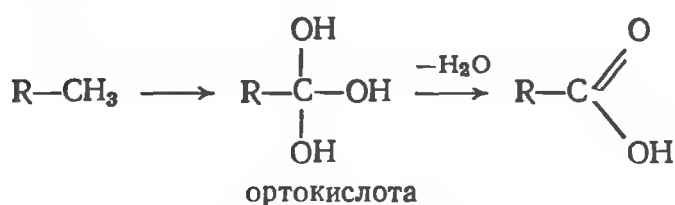
Карбоновые кислоты и их производные

8.1. Алифатические карбоновые кислоты

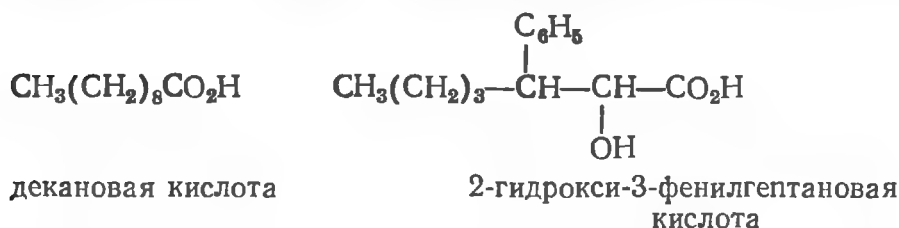
Карбоновые кислоты содержат функциональную группу



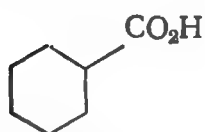
которую формально можно получить из метильной группы путем замещения всех атомов водорода на гидроксильные группы с последующим отщеплением воды от так называемой ортокислоты:



Согласно систематической номенклатуре, присутствие этой функциональной группы в соединении указывается с помощью суффикса «-овая кислота», добавляемого к названию родоначального алкана (углеродный атом карбоксильной группы является одним из углеродных атомов алкана). Углеродная цепь нумеруется, начиная с функциональной группы:

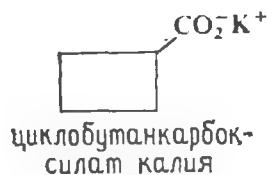


Кроме того, карбоксильная группа может рассматриваться как заместитель и обозначаться словосочетанием «карбоновая кислота».



циклогексанкарбоновая кислота

Названия анионов карбоновых кислот получаются при добавлении к названию кислот суффикса «-оат» или «-карбоксилат».

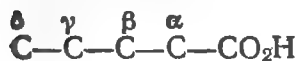


Как и во многих других классах соединений, первые пять членов гомологического ряда карбоновых кислот сохранили давно установившиеся тривиальные названия (табл. 8.1).

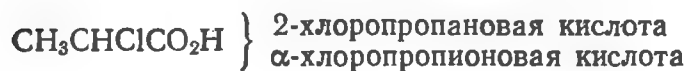
Таблица 8.1. Номенклатура карбоновых кислот

Формула	Тривиальное название кислоты	Систематическое название кислоты
HCO_2H	Муравьиная	Метановая
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	Уксусная	Этановая
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Пропионовая	Пропановая
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Масляная	Бутановая
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{H}$	Изомасляная	2-Метилпропановая
	Валериановая	Пентановая

По-прежнему широко употребляется устаревшее обозначение углеродных атомов в цепи карбоновой кислоты с помощью греческих букв:



например:

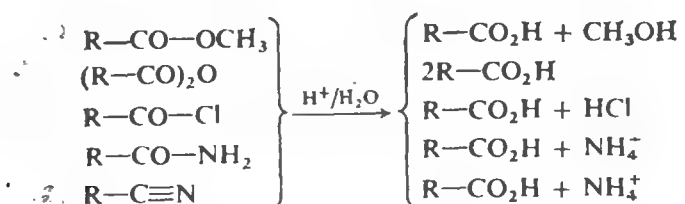


(Отметьте, что обозначенный в этой схеме α -углеродный атом имеет номер 2 при систематическом способе нумерации цепи.)

8.1.1. Получение карбоновых кислот

1. Карбоновые кислоты можно получить путем окисления первичных спиртов и альдегидов (разд. 5.1.3 и 7.1.4, Г) или при более жестком окислении кетонов (разд. 7.1.4, Г).

2. Гидролиз сложных эфиров (разд. 8.3.3), ангидридов, ацилхлоридов, амидов (разд. 8.3.4) или нитрилов (разд. 8.10.2) приводит к образованию соответствующих карбоновых кислот.



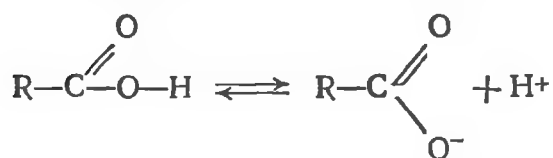
3. Карбоновые кислоты можно синтезировать из диэтилового эфира малоновой кислоты (разд. 11.2) или ацетоуксусного эфира (разд. 15.2.2) с помощью стандартных приемов.

8.1.2. Свойства карбоновых кислот

Низшие алифатические карбоновые кислоты — едкие жидкости с более высокой температурой кипения, чем соответствующие спирты, смешиваются с водой или хорошо растворимы в ней. Поскольку с увеличением длины углеродной цепи жирных кислот возрастает неполярная углеводородная часть молекулы, постепенно уменьшается растворимость алкановых кислот в воде [например, стеариновая кислота $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{O}_2$, представляющая собой воскообразное твердое вещество, вообще нерастворима в воде].

8.1.3. Реакции карбоновых кислот

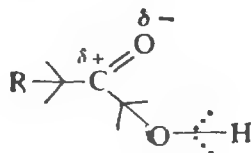
1. Наиболее характерной реакцией карбоновой кислоты является ее ионизация:



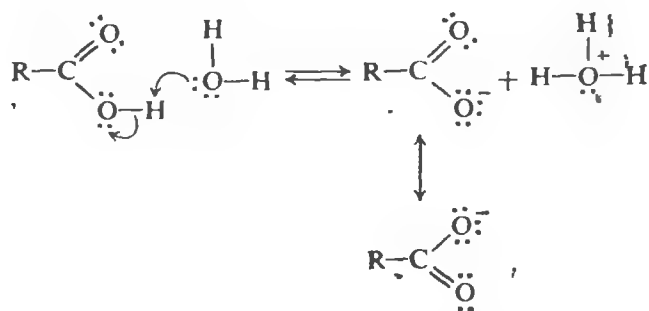
Легкость, с которой осуществляется ионизация, обусловлена двумя причинами, которые упоминались ранее при объяснении намного более слабой кислотности кетонов (разд. 7.1.4, В).

Во-первых, смещение электронов двойной связи карбонильной группы к атому кислорода приводит к образованию частичного положительного заряда на атоме углерода, что вызывает индуктивный сдвиг электронной плотности от атома водорода в связях $\text{C}-\text{OH}$ и $\text{O}-\text{H}$. Вследствие этого водородный атом легко можно удалить из молекулы под действием основания. Действительно, ионизация карбоновых кислот становится ощутимой только в присутствии подходящего акцептора протонов (например, H_2O) и вообще может не приниматься в

расчет для растворов кислот в углеводородных растворителях.

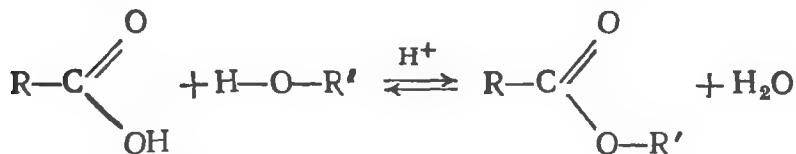


Во-вторых, карбоксилат-анион, образовавшийся при потере протона, является резонансным гибридом двух канонических структур. Делокализация отрицательного заряда приводит к стабилизации аниона, т. е. к его более легкому образованию. Например, в водном растворе

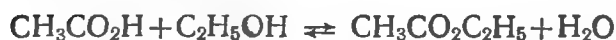


Простые алкановые кислоты являются слабыми кислотами (разд. 8.2.1), образующими с сильными основаниями устойчивые соли, например $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{-K}^+$. Однако по кислотности они сильнее угольной кислоты и поэтому вытесняют диоксид углерода из карбонатов и бикарбонатов.

2. В присутствии минеральных кислот в качестве катализаторов (или очень медленно без них) карбоновые кислоты реагируют со спиртами с образованием сложных эфиров



Например:



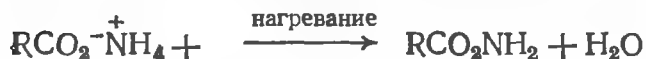
уксусная этанол этилацетат
кислота (этилэтаноат)
(этановая
кислота)

Механизм этой важной обратимой реакции будет рассмотрен позже в разд. 8.3.1. При взаимодействии серебряных солей карбоновых кислот с алкилгалогенидами по типичной реакции нуклеофильного замещения (разд. 4.1.3) получают

сложные эфиры:

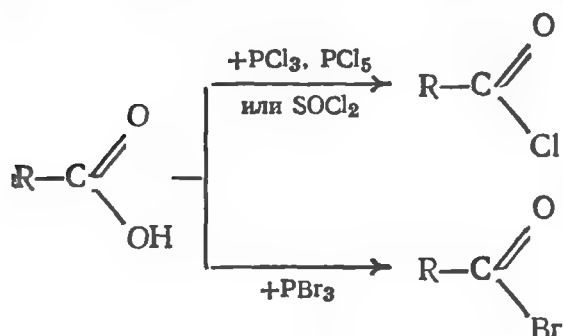


3. При нагревании аммонийных солей карбоновых кислот медленно получают амиды:

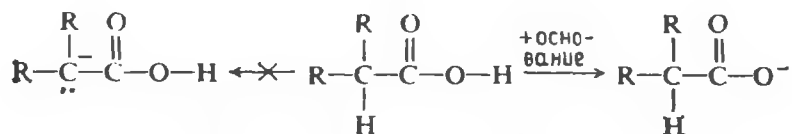


Прямое превращение карбоновых кислот в амиды обычно осуществляется или путем нагревания смеси аммониевой соли и карбоновой кислоты, или при пропускании тока парообразного аммиака через нагретую кислоту.

4. Карбоновые кислоты реагируют с галогенидами неметаллов с образованием ацилгалогенидов (ср. спирты, разд. 4.1.1):

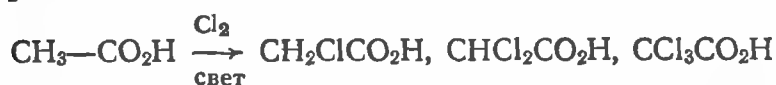


Все перечисленные превращения формально затрагивают только гидроксильную группу. Карбоновые кислоты не вступают в реакции присоединения и конденсации по карбонильной группе, столь характерные для альдегидов и кетонов; кроме того, образование енолят-аниона аналогично альдегидам и кетонам для карбоновых кислот не происходит. Добавление основания, необходимого для превращения кетона или альдегида в енолят-анион, переводит карбоновую кислоту в карбоксилат-анион, удаление же еще одного протона для образования второго отрицательного заряда на карбоксилат-анионе по соседству с уже присутствующим — действительно очень трудный процесс.



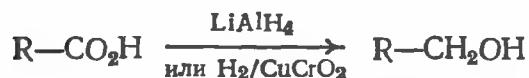
5. Галогенирование амидов карбоновых кислот можно осуществить путем обычного радикального замещения по алкильной группе, т. е. хлором или бромом в присутствии света (разд. 3.1.3). Таким способом этановая (уксусная) кислота гладко превращается в три стадии в трихлоруксусную кислоту. Однако с другими алкановыми кислотами атака галогена

может осуществляться случайным образом, по всей углеводородной цепи, что приводит к образованию смеси продуктов:



$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ и т. д.

6. Восстановление карбоновых кислот протекает с большим трудом. Обычный восстановитель (кислота+металл) в этих условиях неэффективен. Каталитическое гидрирование кислот при высоком давлении (100 атм) в присутствии хромита меди (CuCrO_2) как катализатора приводит к получению спиртов. Обычные металлические катализаторы (никель, палладий, платина) — инертны. Алюмогидрид лития гладко превращает карбоновые кислоты в соответствующие спирты:



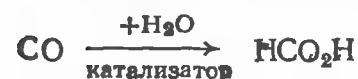
7. Декарбоксилирование и электролиз солей карбоновых кислот рассматриваются в разд. 15.2.3 и 3.1.1.

Этановая (уксусная) кислота $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ в промышленности получается либо каталитическим окислением уксусного альдегида, либо путем гидратации ацетилена до уксусного альдегида, (разд. 3.4.3, А) с последующим окислением его до уксусной кислоты:



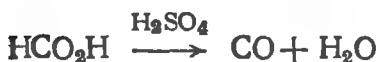
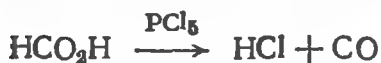
Уксусная кислота встречается в природе, например в уксусе; она образуется в результате бактериологического окисления спирта. Чистая кислота представляет собой жидкость с т. пл. 17°C (отсюда «ледяная» уксусная кислота), смешивается с водой, горит с трудом. Это типичная алифатическая карбоновая кислота; $\text{pH}=4,74$.

Метановая (муравьиная) кислота HCO_2H — единственная в своем роде карбоновая кислота, не имеющая ни алкильной, ни арильной групп, соединенных с карбоксилем. Получается либо при окислении метанола или формальдегида, либо путем гидролиза сложных эфиров, циановодородной кислоты (нитрила муравьиной кислоты), а также хлороформа (разд. 4.2.1). В промышленности муравьиную кислоту получают каталитической гидратацией монооксида углерода:



Муравьиная кислота ($pK=3,62$) — более сильная, чем другие простые алифатические кислоты. Отчасти это связано с отсутствием алкильной группы у карбонильного атома углерода. Связь $H-C$ в муравьиной кислоте намного менее ионизирована, чем соответствующая связь $C-C$ в уксусной кислоте, и, следовательно, поляризация связи $C-OH$, а значит, и связи $O-H$ в муравьиной кислоте будет выше.

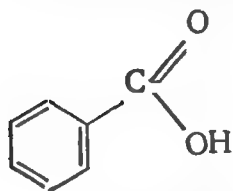
Чистая муравьиная кислота представляет собой бесцветную жидкость с едким запахом, т. пл. $8^{\circ}C$, т. кип. $100^{\circ}C$, смешивается с водой. Ее соли, сложные эфиры и амиды — обычные производные ($R-NH-CHO$ — не альдегид, а амид муравьиной кислоты). Ангидрид и хлорангидрид муравьиной кислоты известны, но крайне нестабильны: при обычных методах синтеза получается монооксид углерода. Теплая концентрированная серная кислота легко дегидратирует муравьиную кислоту, давая монооксид углерода:



Муравьиная кислота — восстановитель, легко окисляется до диоксида углерода и воды даже под действием таких мягких окислителей, как фелингова жидкость и аммиачный раствор нитрата серебра (разд. 7.1.4, Г).

8.2. Ароматические карбоновые кислоты

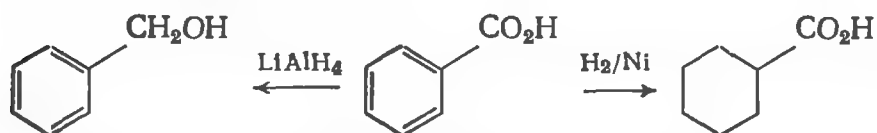
Ароматические карбоновые кислоты имеют карбоксильную группу, непосредственно связанную с ароматическим кольцом, например бензойная кислота:



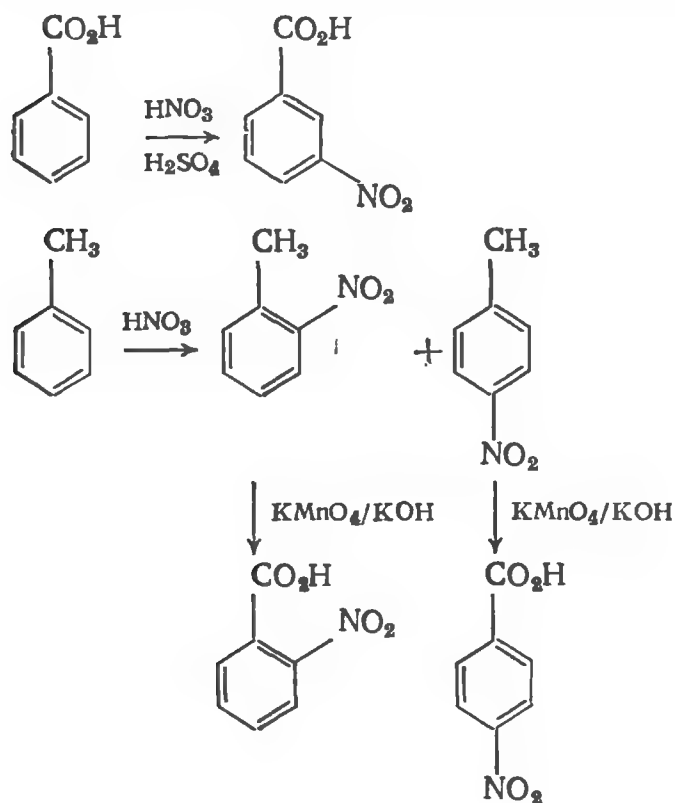
Ароматические кислоты получают при окислении в обычных условиях соответствующих спиртов или альдегидов, а в жестких условиях — кетонов и даже углеводов (разд. 3.6.1).

Ароматические карбоновые кислоты — твердые вещества, умеренно растворимые в воде. Они немного слабее, чем простые алифатические кислоты. Химические свойства карбоксильной группы ароматических кислот сходны со свойствами алифатических кислот, в обычных условиях образуются сложные эфиры, амиды и хлорангидриды. Восстановление карбоксиль-

ной группировки без затрагивания ароматического цикла производится с помощью алюмогидрида лития, в то же время при каталитическом гидрировании восстанавливается исключительно бензольное кольцо:



Электрофильное замещение ароматического ядра осуществляется преимущественно в *мета*-положение (разд. 3.5.2, Б). Для получения *орто*- и *пара*-замещенных бензойных кислот обычно приходится пользоваться обходными путями синтеза. Например, методом прямого нитрования можно синтезировать только *м*-нитробензойную кислоту, *орто*- и *пара*-изомеры получают через соответствующие нитротолуолы.



8.2.1. рН и рК

Кислотно-основные системы играют важную роль в биологических реакциях, и надо уметь оценить с помощью соответствующей количественной шкалы как кислотность (или основность) растворов, так и относительную силу кислот и оснований. Показатели pK и pH используются как раз для этой цели.

pH. Чистая вода диссоциирует в незначительной степени:



Константа равновесия для диссоциации воды (константа диссоциации) задается уравнением:

$$K_{\text{e}(\text{H}_2\text{O})} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$$

где $[\text{H}^+]$ и т. д. — концентрация в молях/дм³.

Поскольку в чистой воде и в разбавленных водных растворах $[\text{H}_2\text{O}]$ много больше $[\text{H}^+]$ и $[\text{OH}^-]$ и практически постоянна, выражение можно представить в следующем виде:

$$K_{\text{e}(\text{H}_2\text{O})} [\text{H}_2\text{O}] = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = \text{ионное произведение}$$

Для чистой воды и разбавленных водных растворов при 25 °C

$$[\text{H}^+][\text{OH}^-] = 10^{-14} \text{ (моль/дм}^3\text{)}^{2*}$$

Поскольку для чистой воды $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 10^{-7}$ моль/дм³, в разбавленных растворах кислоты или щелочи соотношение $[\text{H}^+]$ и $[\text{OH}^-]$ связано ионным произведением воды.

В 1 моле сильной одноосновной кислоты (т. е. полностью диссоциированной) $[\text{H}^+] = 1$ и $[\text{OH}^-] = 10^{-14}$ моль/дм³, в то время как в 1 моле сильного однокислотного основания $[\text{OH}^-] = 1$ и, следовательно, $[\text{H}^+] = 10^{-14}$ моль/дм³. Большинство реакций осуществляется в этих пределах, и при описании кислотности необходимо охватить значение $[\text{H}^+]$ в интервале от 1 до 10^{-14} . Чтобы сократить эту огромную шкалу и превратить в более удобную для работы величину, концентрацию катиона водорода выражают в логарифмических терминах pH, что определяется следующим соотношением:

$$\text{pH} = -\lg[\text{H}^+]$$

Знак минус перед выражением обеспечивает положительное значение относительной кислотности pH. Поскольку $[\text{H}^+]$ может изменяться от 1 до 10^{-14} моль/дм³, pH меняется от 0 до 14. Так, для 0,1 М раствора сильной одноосновной кислоты $[\text{H}^+] = 0,1$ моль/дм³, откуда $\text{pH} = -\lg 0,1 = 1$. Аналогично 0,001 М раствор сильной одноосновной кислоты имеет $\text{pH} = 3$, в то время как для 0,01 М раствора сильного однокислотного основания $[\text{OH}^-] = 0,01$, следовательно, $[\text{H}^+] =$

* Это не константа диссоциации воды (K_{e}), которая равна

$$K_{\text{eH}_2\text{O}} = \frac{10^{-14}}{1000/18} = 1,8 \cdot 10^{-16} \text{ моль/дм}^3,$$

поскольку в 1 л воды содержится (1000/18) молей воды.

$\approx 10^{-12}$ моль/дм³, откуда $pH=12$. pH чистой воды равно 7, что является синонимом нейтральности.

Строго говоря, 10^{-n} М раствор сильной одноосновной кислоты имеет $[H^+] = 10^{-n} + x$ и $[OH^-] = x$ моль/дм³, где x — концентрация ионов, образовавшихся при диссоциации молекул воды. Тогда

$$[H^+][OH^-] = (10^{-n} + x)x = 10^{-n}x + x^2 = 10^{-14}$$

Точное значение $[H^+]$ можно найти только при решении этого квадратного уравнения. При $n < 6$, $10^{-n}x \gg x^2$ и членом x^2 в приведенном выражении можно пренебречь, что равноценно определению $[H^+]$ без учета концентрации катионов водорода, образованных при диссоциации воды.

Однако, если $n > 6$, этот фактор (x^2) необходимо учитывать и получать значение pH только путем решения квадратного уравнения; в противном случае результаты могут оказаться бессмысленными. Например 10^{-8} М раствор одноосновной кислоты должен иметь $pH=8$, что соответствует раствору слабого основания (табл. 8.2).

Таблица 8.2. pH очень разбавленных растворов сильных одноосновных кислот^a

Концентрация сильной одноосновной кислоты, М	$[H^+]$ при ионизации сильной кислоты, моль/дм ³	$[H^+]$ при диссоциации воды, моль/дм ³	Общая $[H^+]$, моль/дм ³	pH
10^{-5}	$1,0 \cdot 10^{-5}$	$0,00010 \cdot 10^{-5}$	$1,00010 \cdot 10^{-5}$	4,99996
10^{-6}	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$0,00990 \cdot 10^{-6}$	$1,00990 \cdot 10^{-6}$	5,99572
10^{-7}	$1,0 \cdot 10^{-7}$	$0,61804 \cdot 10^{-7}$	$1,61804 \cdot 10^{-7}$	6,79101
10^{-8}	$1,0 \cdot 10^{-8}$	$0,95125 \cdot 10^{-7}$	$1,05125 \cdot 10^{-7}$	6,97829
10^{-9}	$1,0 \cdot 10^{-9}$	$0,995025 \cdot 10^{-7}$	$1,005025 \cdot 10^{-7}$	6,99782

^a Заметьте, как доля $[H^+]$, образующихся при диссоциации воды, становится все более существенной по мере уменьшения концентрации сильной кислоты.

pK кислот. Константа диссоциации кислоты HA ($HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$) задается следующим выражением:

$$K_{HA} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

и чем сильнее кислота, тем выше степень диссоциации и больше значение K_{HA} . Относительную силу кислот можно сравнивать с помощью значений K , но часто гораздо удобнее использовать величину pK , которая определяется следующим образом:

$$pK = -\lg K_{HA} = -\lg \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Таблица 8.3. Значение pK_a некоторых кислот

Номер	Кислота	Сопряженное основание ^a	pK_a
1	HCO_2H	HCO_2^-	3,75
2	CH_3CO_2H	$CH_3CO_2^-$	4,75
3	$CH_3CH_2CO_2H$	$CH_3CH_2CO_2^-$	4,87
4	$CH_3(CH_2)_2CO_2H$	$CH_3(CH_2)_2CO_2^-$	4,81
5	$(CH_3)_2CHCO_2H$	$(CH_3)_2CHCO_2^-$	4,84
6	$ClCH_2CO_2H$	$ClCH_2CO_2^-$	2,85
7	Cl_2CHCO_2H	$Cl_2CHCO_2^-$	1,48
8	Cl_3CCO_2H	$Cl_3CCO_2^-$	0,70
9	$CH_3CHClCO_2H$	$CH_3CHClCO_2^-$	2,83
10	$CH_2ClCH_2CO_2H$	$CH_2ClCH_2CO_2^-$	3,98
11	$CH_3CH_2CHClCO_2H$	$CH_3CH_2CHClCO_2^-$	2,86
12	$CH_3CHClCH_2CO_2H$	$CH_3CHClCH_2CO_2^-$	4,05
13	$CH_2Cl(CH_2)_2CO_2H$	$CH_2Cl(CH_2)_2CO_2^-$	4,52
14	$HOCH_2CO_2H$	$HOCH_2CO_2^-$	3,12
15	$CH_3CH(OH)CO_2H$	$CH_3CH(OH)CO_2^-$	3,83
16	$C_6H_5CO_2H$	$C_6H_5CO_2^-$	4,19
17	$2-NO_2C_6H_4CO_2H$	$2-NO_2C_6H_4CO_2^-$	2,16
18	$3-NO_2C_6H_4CO_2H$	$3-NO_2C_6H_4CO_2^-$	3,47
19	$4-NO_2C_6H_4CO_2H$	$4-NO_2C_6H_4CO_2^-$	3,41
20	$2-ClC_6H_4CO_2H$	$2-ClC_6H_4CO_2^-$	2,92
21	$3-ClC_6H_4CO_2H$	$3-ClC_6H_4CO_2^-$	3,82
22	$4-ClC_6H_4CO_2H$	$4-ClC_6H_4CO_2^-$	3,98
23	CH_3OH	CH_3O^-	~18
24	C_2H_5OH	$C_2H_5O^-$	~18
25	Глицерин	Моноанион	14,15
26	C_2H_5SH	$C_2H_5S^-$	10,64
27	$CH_3(CH_2)_2SH$	$CH_3(CH_2)_2S^-$	10,83
28	C_6H_5OH	$C_6H_5O^-$	9,89 ⁶
29	C_6H_5SH	$C_6H_5S^-$	7,47
30	NH_4^+	NH_3	9,25
31	$CH_3NH_3^+$	CH_3NH_2	10,64
32	$(CH_3)_2NH_2^+$	$(CH_3)_2NH$	10,72
33	$(CH_3)_3NH^+$	$(CH_3)_3N$	9,74
34	$C_2H_5NH_3^+$	$C_2H_5NH_2$	10,75
35	$(C_2H_5)_2NH_2^+$	$(C_2H_5)_2NH$	10,98
36	$(C_2H_5)_3NH^+$	$(C_2H_5)_3N$	10,76
37	$C_6H_5CH_2NH_3^+$	$C_6H_5CH_2NH_2$	9,37
38	$C_6H_5NH_3^+$	$C_6H_5NH_2$	4,58
39	$(C_6H_5)_2NH_2^+$	$(C_6H_5)_2NH$	0,88
40	$(C_6H_5)_3NH^+$	$(C_6H_5)_3N$	Неосновной
41	$C_6H_5NH_2CH_3^+$	$C_6H_5NHCH_3$	4,70
42	$C_6H_5NH(CH_3)_2^+$	$C_6H_5N(CH_3)_2$	5,16
43	$2-NO_2C_6H_4NH_3^+$	$2-NO_2C_6H_4NH_2$	-0,26

Продолжение табл. 8.3

Номер	Кислота	Сопряженное основание ^а	pK_a
44	$3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_3^+$	$3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	2,5
45	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_3^+$	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	1,0
46	H_2O	OH^-	15,75
47	C_2H_2	C_2H^-	~22
48	NH_3	NH_2^-	~35
49	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}^-$	~27
50	CH_3COCH_3	$\text{CH}_3\text{COCH}_2^-$	~20
51	C_2H_4	C_2H_3^-	~40
52	C_2H_6	C_2H_5^-	>40

^а Анион кислоты обозначается термином «сопряженное основание» кислоты так же, как протонированный катион основания известен как «сопряженная кислота» основания (см. разд. 4.1.3, А).

^б pK_a нитрофенола см. табл. 5.2.

Многоосновные кислоты с несколькими степенями диссоциации имеют pK_1 , pK_2 , pK_3 и т. д., соответствующие первой, второй, третьей и т. д. стадиям ионизации.

Связь между pH и pK можно установить, рассматривая ситуацию, когда кислота HA продиссоциировала точно наполовину. При этом условии $[\text{HA}] = [\text{A}^-]$, откуда $K_{\text{HA}} = [\text{H}^+]$ и $-\lg K_{\text{HA}} = -\lg [\text{H}^+]$, т. е. $pH = pK$.

Таким образом, физический смысл выражения pK для кислоты состоит в том, что это показатель pH при условии прохождения ионизации кислоты наполовину. Поскольку pK так же, как и pH , — логарифмическое выражение, отличие на единицу означает десятикратное различие в K_{HA} : например кислота с $pK = 2,5$ в 10 раз сильнее кислоты с $pK = 3,5$ и в 100 раз сильнее кислоты, имеющей значение $pK = 4,5$. Сильные минеральные кислоты, которые полностью ионизированы даже в довольно концентрированных растворах, имеют бесконечно большее значение K_{HA} , однако органические кислоты обычно слабые и имеют значение pK между 0 и 14. Значения pK ряда кислот, фенолов, спиртов и тиолов приведены в табл. 8.3.

При анализе величин pH , представленных в таблице, можно отметить следующие тенденции:

а) значительное снижение pK_a при переходе от муравьиной к уксусной кислоте и относительно малое изменение pK_a при дальнейшем росте углеродной цепи (соединения 1—5 в табл. 8.3);

б) значительное возрастание pK_a с увеличением степени замещения атомов водорода на атомы хлора в метильной груп-

пе при хлорировании уксусной кислоты (соединения 2, 6, 7, 8);

в) резко уменьшающееся влияние заместителя хлора с ростом длины цепи алифатической кислоты по мере того, как увеличивается расстояние между положением заместителя и карбонильной группой (соединения 9—13);

г) индуктивное влияние электроотрицательных заместителей на pK_a бензойной кислоты и зависимость этого эффекта от положения заместителя (соединения 16—22);

д) относительная кислотность тиольной и гидроксильной групп в монофункциональных соединениях (соединения 23—29);

е) относительная основность алкиламинов, ариламинов и аммиака (наиболее основной — амин, наименее кислый — протонированный катион) (соединения 30—42).

pK оснований. Существует два общих способа описания и сравнения основности по логарифмической шкале, различающиеся критериями, используемыми для оценки основности. Сила основания обратно пропорциональна степени диссоциации протонированного катиона («сопряженной кислоты»), полученного из основания. Если основание образует катион $(BH)^+$, то этот катион может рассматриваться как слабая кислота



для которой константа диссоциации может быть записана следующим образом:

$$K_a = \frac{[B][H^+]}{[(BH)^+]}$$

Откуда

$$pK = -\lg K_a = -\lg \frac{[B][H^+]}{[(BH)^+]}$$

Заметьте сходство этого выражения с выражениями для pK кислоты.

Сила основания может быть также соотнесена с концентрацией аниона гидроксила, образованного в разбавленном водном растворе основания



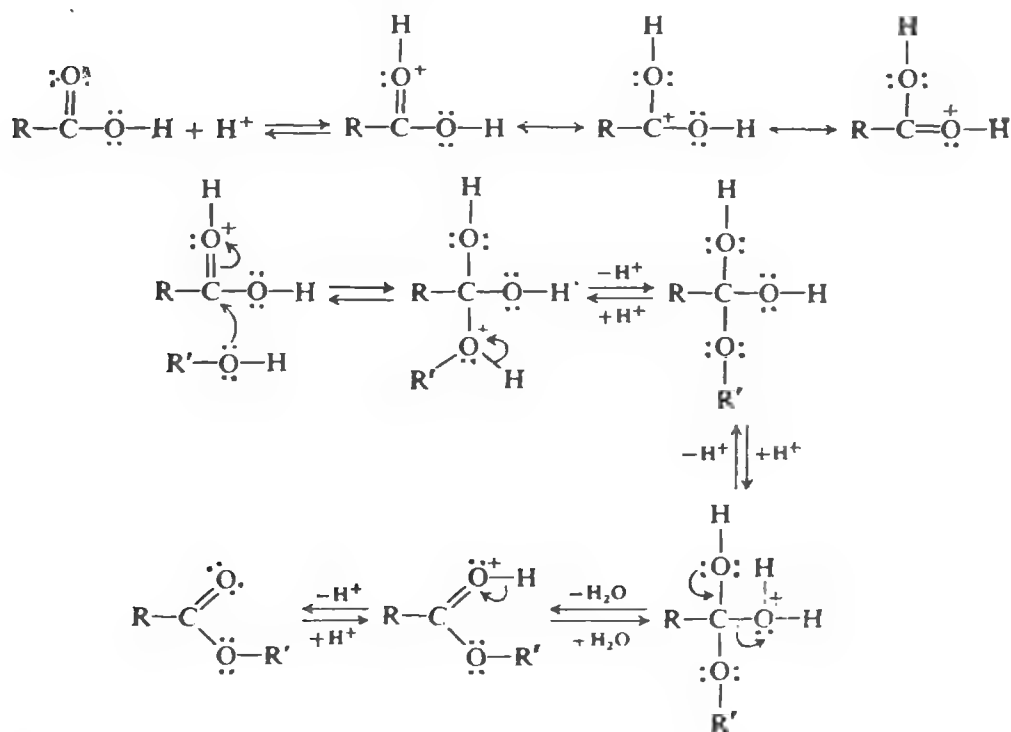
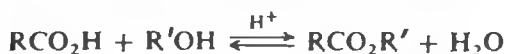
для которого

$$K_b = \frac{[(BH)^+][OH^-]}{[B]}$$

[если $[H_2O]$ — константа). Следовательно, мы можем ввести

8.3.1. Получение сложных эфиров

1. Сложные эфиры спиртов получают при кислотнo-катализируемом взаимодействии карбоновой кислоты со спиртом. Механизм этой реакции следующий:



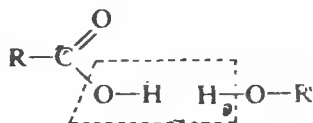
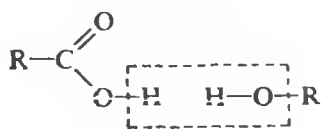
Первоначальное протонирование кислородного атома карбонильной группы приводит к возникновению резонансно-стабилизированного катиона, который нуклеофильно атакуется молекулой спирта. Затем образовавшийся оксониевый ион теряет протон, давая моноалкилпроизводное ортокислоты (разд. 8.1). Протонирование одной из гидроксильных групп этого интермедиата приводит к образованию еще одного оксониевого иона, который может с успехом элиминировать молекулу воды и протон, давая сложный эфир. Следует отметить, что все стадии кислотнo-катализируемого метода получения эфиров обратимы, так что приведенные превращения являются описанием механизма гидролиза сложных эфиров, катализируемого кислотой.

Один важный вывод, который можно сделать при изучении механизма описываемой реакции, касается судьбы различных кислородных атомов. При исследовании реакции образования соли неорганического основания и неорганической кислоты

становится очевидно, что кислород в образовавшейся воде принадлежал ранее гидроксильной группе

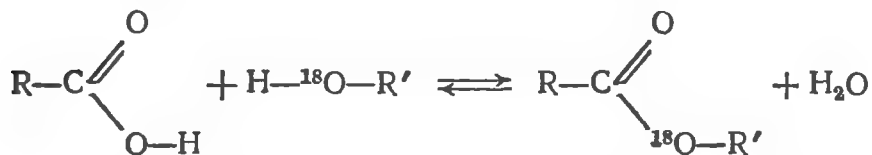


Однако при реакции этерификации вода может отщепляться от спирта и карбоновой кислоты двумя путями, схематично показанными с помощью «реакционных коробок» — устаревшего способа изображения реакций:



Основываясь на аналогии, взятой из неорганической химии, первоначально считали, что верна левая схема. Однако на основании кинетических исследований, с помощью которых был установлен детальный механизм синтеза сложных эфиров, было высказано предположение, что реакция осуществляется по правой схеме, т. е. при образовании сложного эфира атом кислорода в образовавшейся воде берется из кислоты, а не из спирта. Это проблема разрешена в настоящее время с помощью изотопов.

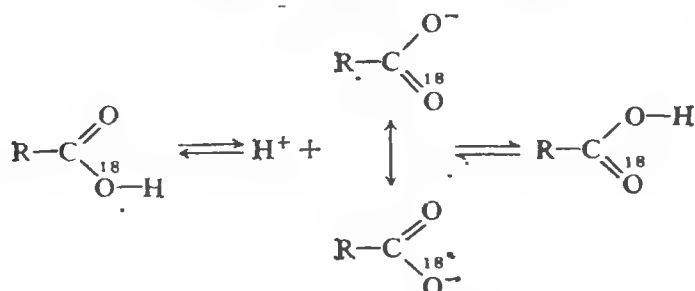
Существуют определенные методы синтеза органических соединений, в которых отдельные атомы являются «изотопно-обогащенными» (т. е. обладают более высоким содержанием редкого изотопа, чем при природном обогащении) (разд. 1.1). При исследовании превращений таких меченых веществ и анализе продуктов превращений часто удается определить точную судьбу отдельного атома или группы во время реакции. Этерификация изучалась с использованием тяжелого нерадиоактивного изотопа ^{18}O . Установлено, что при этерификации карбоновой кислоты спиртом, в котором гидроксильная группа обогащена ^{18}O («меченая»), все тяжелые изотопы находятся в эфирном атоме кислорода (но не в «карбонильном» кислородном атоме) и ни одного — в образовавшейся воде*:



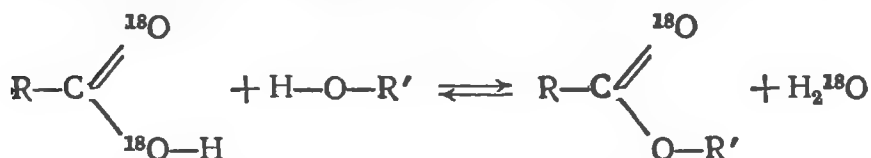
Из-за динамического равновесия, существующего между ковалентной и ионизированной формами карбоновой кислоты,

* С помощью метода масс-спектрометрии.

нельзя независимо пометить кислородные атомы гидроксила и карбонильной функции карбоновой кислоты. В таких случаях происходит «выравнивание метки». Однако если такую мече-



ную кислоту проэтерифицировать, то половина тяжелых изотопов будет находиться в образовавшейся воде, половина — в карбонильном кислородном атоме сложного эфира. Эти результаты полностью совпадают с предсказанием, основанным на механизме этерификации, описанном выше.



2. Эфиры можно также получить при взаимодействии спирта с ацилхлоридами (разд. 8.5.2), с ангидридами карбоновых кислот (разд. 8.5.2); в условиях кислого катализа с амидами (разд. 8.9.3) или нитрилами, а также путем переэтерификации.

3. Эфиры образуются при реакции серебряных солей карбоновых кислот с алкилгалогенидами.

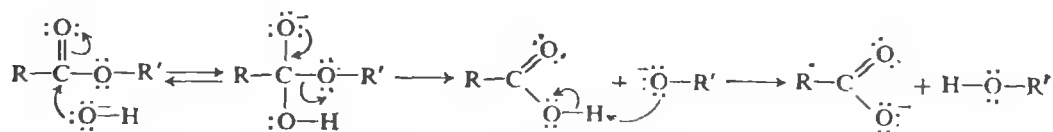
8.3.2. Свойства сложных эфиров

Низшие алифатические сложные эфиры представляют собой нейтральные, приятно пахнущие жидкости, в основном нерастворимые в воде, с температурой кипения ниже, чем у соответствующих карбоновых кислот. Они растворимы в большинстве органических растворителей, некоторые сами используются в качестве растворителя (например, этилацетат, амилацетат = 3-метил-1-бутилэтанوات).

8.3.3. Реакции сложных эфиров

1. *Гидролиз.* Эфиры реагируют с водой с образованием соответствующих спирта и карбоновой кислоты. При обычных условиях гидролиз проходит медленно, но сильно ускоряется под действием минеральных кислот, что точно соответствует обратному направлению механизма этерификации (разд. 8.3.1).

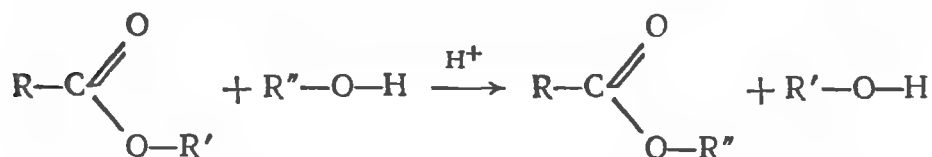
Эфиры также реагируют с водными щелочами, образуя в конечном счете спирт и карбоксильный анион. Механизм этой реакции следующий:



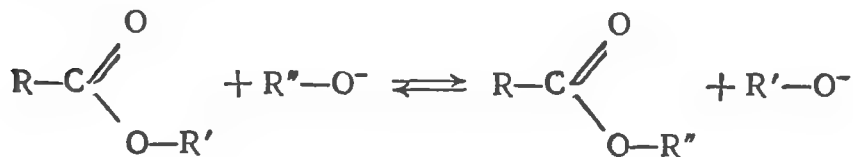
Общая реакция: $\text{RCO}_2\text{R}' + \text{OH}^- \longrightarrow \text{RCO}_2^- + \text{R}'\text{OH}$

Нуклеофильная атака гидроксильного аниона по карбонильной группе дает промежуточный анион, который может элиминировать либо гидроксильный анион, образуя исходные вещества, либо алкоксид-анион. Потеря алкоксид-аниона приводит к образованию карбоновой кислоты, которая реагирует с сильным основанием — алкоксид-анионом, давая карбоксилат-анион и молекулу спирта. Хотя завершающая стадия в принципе обратима, фактически равновесие нацело смещено в сторону образования спирта и карбоксилат-аниона. Таким образом, щелочной гидролиз (или «омыление») сложных эфиров в отличие от кислого гидролиза количественно приводит к солям карбоновых кислот. При этом катион металла не играет абсолютно никакой роли и служит только для сохранения электронейтральности.

2. *Перезэтерификация.* Точно так же, как сложный эфир может подвергаться гидролизу, так эфир одного спирта может вступать в условиях кислого катализа в реакцию с другим спиртом, образуя равновесную смесь двух возможных эфиров. Аналогично эфир одного спирта будет реагировать с

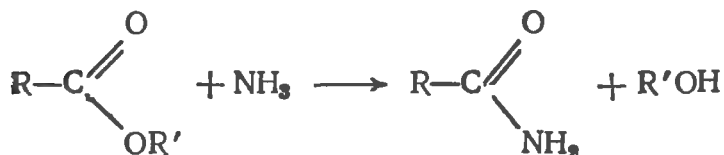


алкоксид-анионами другого спирта, снова давая равновесную смесь сложных эфиров. Механизм этих реакций очень похож на механизмы кислого и щелочного гидролиза и согласуется с I и III типами превращений производных карбоновых кислот (разд. 8.3.4).

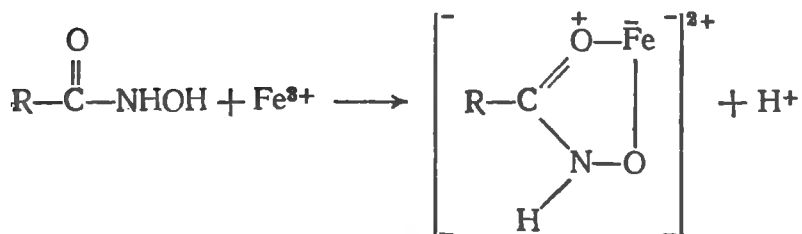
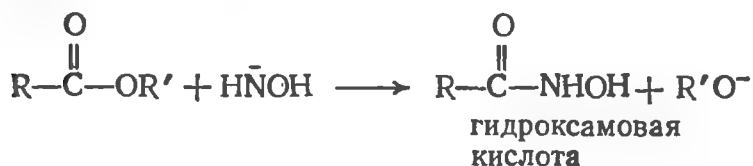


3. Сложные эфиры медленно реагируют с аммиаком или первичным и вторичным аминами, давая соответствующие ами-

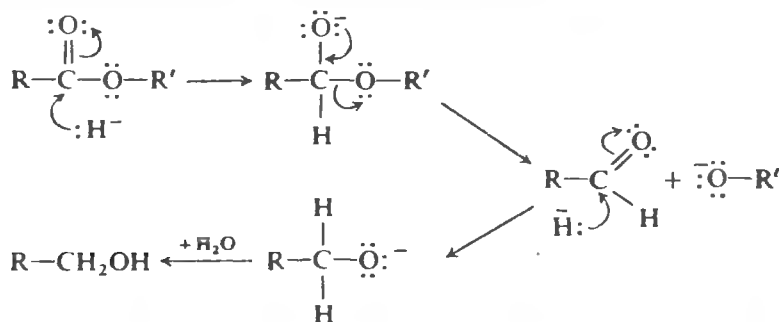
ды (механизм II, разд. 8.3.4):



4. В присутствии сильных оснований (например, гидроксида калия) сложные эфиры взаимодействуют с гидроксиламинами, образуя гидроксамовые кислоты. Эти соединения дают глубоко окрашенные пурпурные комплексы с катионами железа(III), и эта реакция служит основой для колориметрического метода оценки количества эфирных групп или их эквивалентов (например, амидов) в биологических веществах (таких, как жиры).

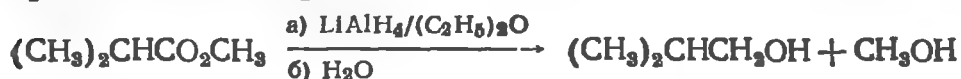


5. *Восстановление.* Сложные эфиры так же, как карбоновые кислоты, устойчивы к действию большинства обычных восстановителей, но восстановления до соответствующего алкоксида лития можно достичь с помощью алюмогидрида лития, который считается источником гидрид-анионов.

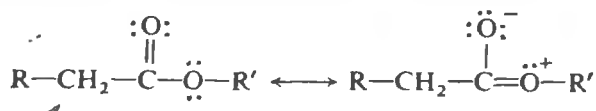


Первоначальная атака гидрид-иона и выделение алкоксид-аниона приводят к образованию альдегида, который быстро реагирует с гидрид-ионом, давая второй алкоксид-анион. При

дальнейшей обработке реакционной смеси водой алкоксид превращается в спирт:



6. Енолят-анионы могут образовываться из сложных эфиров, имеющих водородные атомы в α -положении. Однако необходимы более сильные основания, чем в случае альдегидов и кетонов (разд. 7.1.4, В). Карбонильная группа сложного эфира включается в резонансную стабилизацию соседнего отрицательного заряда енолят-аниона, но это происходит в меньшей степени, чем наблюдалось в случае оксосоединений.



8.3.4. Механизм некоторых основных реакций производных карбоновых кислот

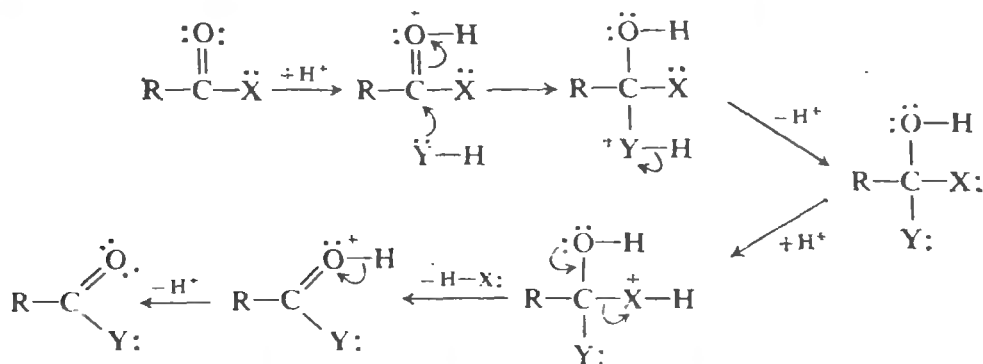
Большая часть из многочисленных реакций производных карбоновых кислот протекает по одному из трех механизмов:

I. Реакции $R-CO-X$ с $H-Y$: в условиях кислотного катализа.

II. Некатализируемые реакции $R-CO-X$ с $H-Y$:

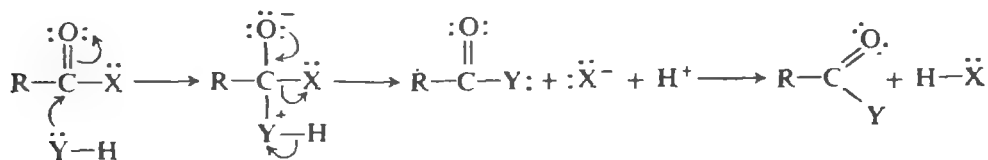
III. Реакции $R-\overset{R'}{\underset{R''}{C}}O-X$ с анионом Z^- .

I. Реакции $R-CO-X$ с $H-Y$: в условиях кислотного катализа



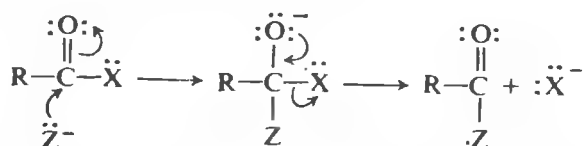
например этерификация карбоновых кислот ($X=OH$, $Y=OR$);
перезетерификация ($X=OR'$, $Y=OR''$); кислотный гидролиз
($X=OR$, $Y=OH$).

II. Некатализируемые реакции $R-CO-X$ с $H-Y$:



например реакции сложных эфиров с аминами ($X=OR$, $Y=NR_2'$) или ацилхлоридов со спиртами или водой ($X=Cl$, $Y=OR$ или OH).

III. Реакции $R-CO-X$ с анионом Z^-

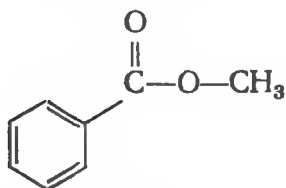


например омыление сложных эфиров под действием щелочи ($X=OR$, $Z^-=OH^-$); переэтерификация, катализируемая основанием ($X=OR$, $Z^-=OR'$); образование гидроксамовых кислот (разд. 8.3.2) ($X=OR$, $Z^-=H\bar{N}OH$) или первая стадия восстановления эфиров алюмогидридом лития ($X=OR$, $Z^-=H^-$).

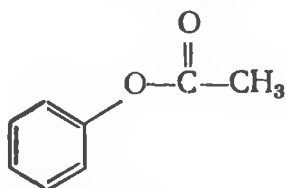
Из этих альтернативных механизмов основным является тип II, где атака нуклеофила по карбонильной группе не нуждается в помощи. Этот механизм обычно используется для объяснения тех реакций, в которых либо карбонильная группа высокоэлектрофильна (т. е. X обладает большой электроотрицательностью), либо HY — очень хороший нуклеофил. Там где карбонильная группа — слабый электрофил и HY обладает низкой нуклеофильностью, реакционную способность системы можно повысить или путем протонирования карбонильной группы для увеличения ее электрофильности (тип I) или депротонирования HY или HZ для образования более сильного нуклеофила (тип III). Одновременная реализация обоих процессов в растворах невозможна, однако в тех случаях, когда реакция катализируется за счет адсорбции реагентов на поверхности (например, для ферментативных превращений), в молекуле могут присутствовать как группа — донор протонов, так и группа — акцептор протонов, каждая из которых будет независимо катализировать свой процесс.

8.4. Ароматические сложные эфиры

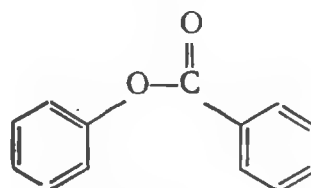
Ароматические сложные эфиры являются производными либо ароматических карбоновых кислот, либо фенолов, либо обоих классов органических соединений:



метилбензоат



фенилацетат
(фенилэтанойт)



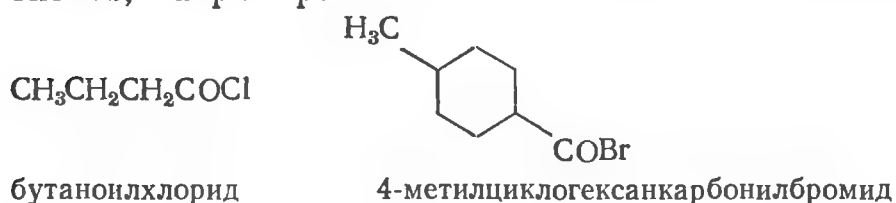
фенилбензоат

Ароматические сложные эфиры получают при помощи стандартных методов (разд. 8.3.1). Эти вещества проявляют обычные свойства сложноэфирной группировки, правда, эфиры ароматических карбоновых кислот менее активны, чем соответствующие алифатические производные. Электрофильное замещение в ароматическом кольце протекает обычным образом (разд. 3.5.2, Б).

8.5. Ацилгалогениды

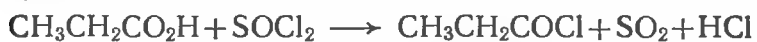
Ацилгалогениды соотносятся с карбоновыми кислотами так же, как алкилгалогениды со спиртами, т. е. гидроксильная функция заменяется на галоген. Из ацилгалогенидов наиболее часто встречаются ацилхлориды, и их химические свойства типичны для функциональной группы в целом.

Систематическая номенклатура описывает ацилгалогениды либо как производные карбоновых кислот (т. е. алканоилгалогениды), либо обозначает функциональную группу как заместитель, например:



8.5.1. Получение и свойства ацилхлоридов

Единственным важным методом получения ацилхлоридов является реакция карбоновых кислот с хлоридами неметаллов (разд. 8.1.3). Можно использовать трихлорид или пентахлорид фосфора, однако тионилхлорид — наиболее удобен, поскольку сам реагент является летучим веществом и продукты реакции — газы.

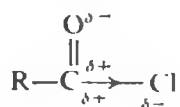


Алифатические ацилхлориды — очень реакционноспособные жидкости, температура кипения которых ниже температуры кипения соответствующих кислот. Подобно многим активным галогенсодержащим соединениям, ацилгалогениды являются лакриматорами и вызывают тяжелые ожоги при контакте с кожей. На воздухе они выделяют пары гидрогалогенидов в результате реакции с влагой воздуха.

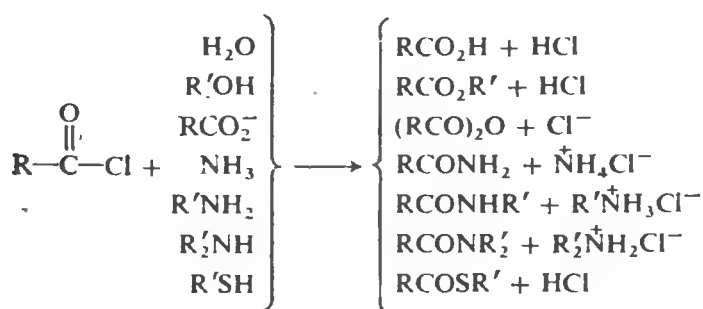
8.5.2. Реакции ацилхлоридов

Ацилхлориды охотно взаимодействуют с нуклеофилами, образуя соединения, аналогичные продуктам соответствующих реакций сложных эфиров (разд. 8.3.1). Их реакционная способ-

ность, однако, много выше активности сложных эфиров, поскольку сильный электроотрицательный атом галогена поляризует связь C—Cl, создавая на карбонильном атоме углерода еще бóльший электронный дефицит, чем в сложном эфире.



В результате ацилхлориды легко реагируют с такими слабыми нуклеофилами, как вода или спирт, в отсутствие кислотных катализаторов. Все перечисленные ниже реакции протекают по механизму II (разд. 8.3.4).



Следует отметить, что реакции с аммиаком или с первичными и вторичными аминами проходят с образованием амида и галогенида аммония (ср. ангидриды кислот). Кроме этих реакций, сходных с реакциями сложных эфиров, ацилхлориды взаимодействуют с рядом простых анионов, давая продукты замещения атомов галогена, например:

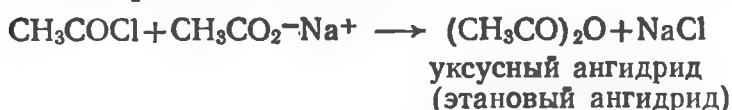


Ароматические ацилхлориды, например бензоилхлорид, получают, используя те же методы, что и для синтеза алифатических производных. Все они представляют собой твердые вещества или жидкости с высокой температурой кипения, обладающие чрезвычайно раздражающими парами. Ароматические ацилхлориды вступают в те же реакции, что и алифатические хлорангидриды, но со значительно меньшей активностью. Например, ацетилхлорид реагирует с водой или с разбавленным аммиаком практически мгновенно, в то время как бензоилхлорид взаимодействует с водой в течение нескольких часов, а с водным раствором аммиака — в течение нескольких минут.

8.6. Ангидриды алифатических карбоновых кислот

8.6.1. Получение и свойства

Хотя формально ангидриды карбоновых кислот получаются при отщеплении элементов воды от двух молекул карбоновой кислоты, прямая дегидратация едва ли возможна. Ангидриды можно синтезировать при взаимодействии ацилхлорида с солью карбоновой кислоты:



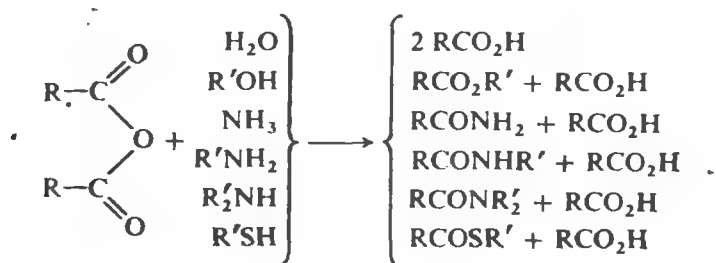
Если хлорангидрид и карбоксилат-ион образованы от разных карбоновых кислот, то этот метод дает смешанные ангидриды (ср. синтез простых эфиров по Вильямсону, разд. 5.5.1):



Ангидриды низших карбоновых кислот — остро пахнущие жидкости, умеренно растворимые в воде.

8.6.2. Реакции ангидридов карбоновых кислот

Ангидриды кислот реагируют с теми же нуклеофилами, что и сложные эфиры, но реакционная способность промежуточного соединения является средней между активностями интермедиатов, образующихся из сложного эфира и из ацилхлорида. Перечень реакций приведен ниже. Следует отметить, что из-за низкой кислотности карбоновых кислот и, следовательно, слабой диссоциации их аммонийных солей ацилирование аминов заканчивается образованием амида и карбоновой кислоты (ср. разд. 8.5.2).

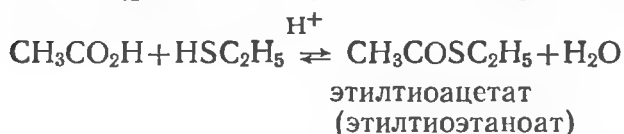


8.7. Ангидриды ароматических кислот

В качестве примера приведем ангидрид бензойной кислоты $(C_6H_5CO)_2O$, однако он представляет небольшой интерес. Методы получения ангидридов ароматических кислот сходны с методами синтеза алифатических производных. По своим химическим свойствам эти ангидриды также похожи.

8.8. Тиоэфиры

Тиоэфиры представляют собой ацильные производные тиолов и содержат линейную связь $C-S-C$. Их можно получить либо при кислотно-катализируемой реакции тиолов с карбоновыми кислотами, либо при взаимодействии тиолов с ацилхлоридами (разд. 8.5.2) или ангидридами:



Химические свойства тиоэфиров сходны со свойствами ангидридов и обычных сложных эфиров, но реакционная способность приближается к реакционной способности ангидридов. Значение тиоэфиров для биохимических реакций связано отчасти с их повышенной реакционной способностью, например они легко ацилируют амины:



Карбоновые кислоты в процессе обмена веществ часто объединяются. Реакция осуществляется через стадию образования сложных эфиров с коферментом А, представляющим собой тиол сложной структуры (разд. 19.3).

8.9. Амиды

Амиды — ацилированные производные аминов. Их можно называть либо как производные соответствующих кислот, либо использовать для обозначения функциональной группы сочетание «аминокарбонил»:



циклобутанкарбоксамид
или аминокарбонилциклобутан

Существует три типа амидов, называемых первичными, вторичными и третичными в зависимости от степени замещения атома азота:



Большая часть методов получения и химических свойств являются общими для всех трех типов, однако для первичных амидов известно несколько характерных реакций.

8.9.1. Получение амидов

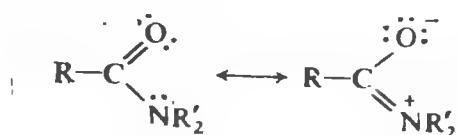
Наиболее общими обычными методами получения амидов являются либо нагревание соли соответствующего амина с карбоновой кислотой (разд. 8.1.3), либо взаимодействие аммиака или аминов с производными карбоновых кислот, например сложными эфирами, ацилхлоридами или ангидридами. Первичные амиды можно получать также с помощью реакции контролируемого гидролиза нитрилов (разд. 8.10.2).

8.9.2. Свойства амидов

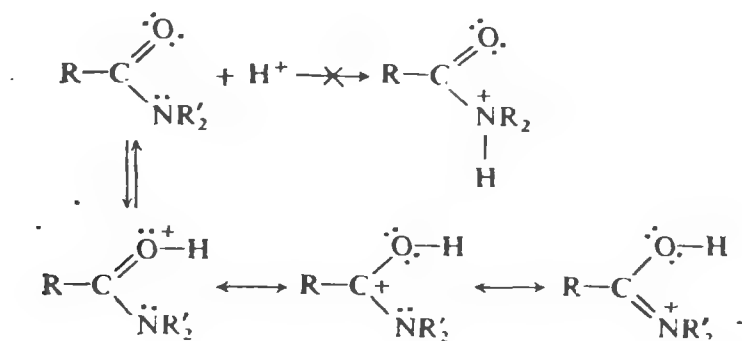
Амиды — это нейтральные твердые вещества или высококипящие жидкости. Низшие алифатические амиды очень хорошо растворимы в воде.

8.9.3. Реакции амидов

1. Несмотря на то что в составе амидной функции содержится аминогруппа, амиды являются очень слабыми основаниями благодаря мезомерному взаимодействию карбонильной двойной связи и свободной пары на атоме азота:



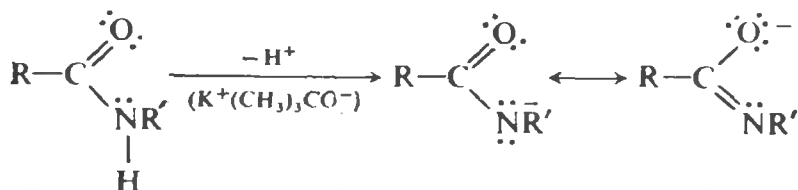
Частичный положительный заряд, возникающий на атоме азота, настолько снижает основность, что протонирование амидов (заметное только в сильноокислой среде) осуществляется по атому кислорода. В этом случае заряд образующегося катиона может делокализоваться в отличие от альтернативного азот-протонированного катиона, где делокализация невозможна.



Очень низкая основность простых амидов (pK_a протонированного амида приблизительно —1) означает, что в водной

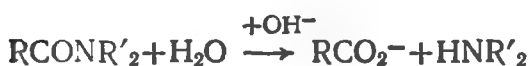
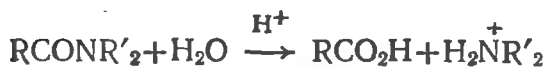
среде катионы протонированных амидов фактически полностью диссоциированы.

Первичные и вторичные амиды могут также играть роль слабых кислот ($pK_a \sim 16$), теряя протон в сильнощелочной среде:



Здесь вновь заряд аниона делокализуется таким же образом, как в случае енолятов (разд. 7.1.4, В) или карбоксилатов (разд. 8.1.3).

2. В кислой или щелочной среде амиды гидролизуются (механизмы I и III, разд. 8.3.4), кислотный гидролиз идет намного быстрее:



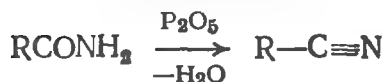
3. Амиды непосредственно превращаются в сложные эфиры при взаимодействии с подкисленными спиртами:



4. Амиды нельзя восстановить ни с помощью металла + кислота, ни каталитическим гидрированием, однако алюмогидрид лития превращает амиды в амины (разд. 6.2.1).

8.9.4. Особые реакции первичных амидов

5. При нагревании первичных амидов с пентоксидом фосфора они дегидратируются с образованием нитрилов:



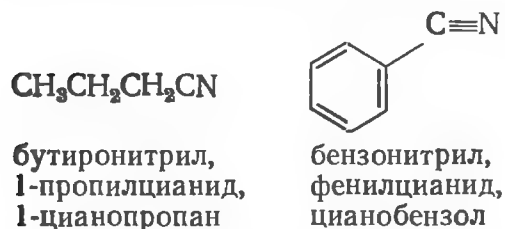
6. Первичные амиды реагируют с азотистой кислотой, давая карбоновые кислоты и азот (ср. первичные амины, разд. 6.2.6):



7. При взаимодействии с щелочными гипогалогенитами первичные амиды образуют низшие амины (разд. 6.2.2).

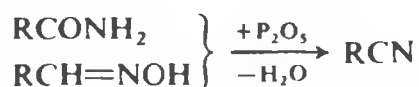
8.10. Нитрилы

Нитрилы можно считать либо производными карбоновых кислот (сравнивая степень окисления), либо эфирами циановодородной кислоты, либо цианопроизводными углеводов:



8.10.1. Получение и свойства нитрилов

Алифатические нитрилы можно получить либо из алкилгалогенидов при реакции с цианидом щелочного металла, либо путем дегидратации первичного амида или оксима (альдегида):

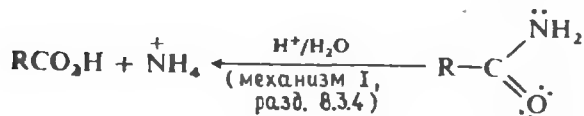
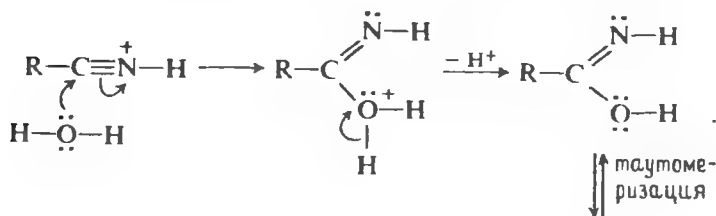
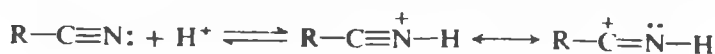


Для синтеза ароматических нитрилов применяют только два последних метода.

Нитрилы — нейтральные жидкости или твердые вещества, низшие алифатические нитрилы растворимы в воде. Они являются ковалентными соединениями и не проявляют столь высокую токсичность, как ионные цианиды, поскольку при их гидролизе не образуется циановодородная кислота.

8.10.2. Реакции нитрилов

1. Кислотный гидролиз нитрилов сначала дает амид, а затем — карбоновую кислоту:



2. Под действием многих реагентов нитрилы восстанавливаются, образуя первичные амины (разд. 6.2.2).

8.11. Жиры

Жирами называют встречающиеся в природе сложные эфиры глицерина (разд. 5.2). Хотя известны сложные эфиры глицерина (ацилглицерины, или глицериды) и низших жирных кислот (например, трибутират глицерина в жире коровьего молока), животные жиры и растительные масла обычно содержат в своем составе более сложные ацилглицериды высших насыщенных и ненасыщенных кислот.

Ниже приведены некоторые наиболее распространенные высшие кислоты, образующие сложные эфиры глицерина:

стеариновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$
пальмитиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$
олеиновая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$, <i>цис</i> -, или <i>Z</i> -изомер
линолевая кислота	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$, <i>цис,цис</i> -, или <i>Z,Z</i> -изомер
линоленовая кислота	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$

Согласно тривиальной номенклатуре, глицериды называют, добавляя окончание «ин» к названию кислоты и приставку, показывающую, сколько гидроксильных групп проэтерифицировано. Например, тристеарин — это триэфир стеариновой кислоты, диацетин — диэфир уксусной кислоты. Природные жиры имеют большое значение в биологии, являясь энергетическим резервом и структурным материалом для живых тканей. Они часто состоят из глицеридов, проэтерифицированных более чем одной карбоновой кислотой, и являются обычно очень сложными смесями. В живой ткани, кроме эфиров карбоновых кислот широко распространены смешанные эфиры глицерина, жирных кислот и фосфорной кислоты («глицеринфосфатиды»).

Химические свойства глицеридов соответствуют свойствам сложных эфиров. Щелочной гидролиз жиров (омыление) — старый признанный метод получения мыла (солей щелочных металлов высших жирных кислот) (разд. 5.2).

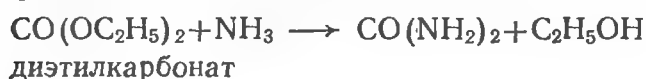
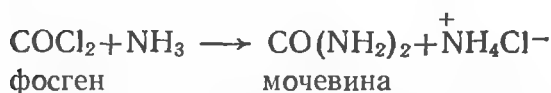
8.12. Ацетилхолин

Ацетилхолин $(\text{CH}_3)_3\overset{+}{\text{N}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCCH}_3 \text{ OH}^-$ — ацетиловый эфир холина $(\text{CH}_3)_3\overset{+}{\text{N}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH OH}^-$ — основания, широко распространенного в природе. Ацетилхолин имеет важное значение в

физиологии, поскольку является нейрого르몬ом, отвечающим за передачу импульсов от нервных окончаний к мышечным волокнам. Время его жизни сравнительно коротко, так как он каталитически гидролизуется до холина и уксусной кислоты под действием фермента холинэстеразы. Токсические свойства крайне ядовитых «нервных газов» (например, диизопропилфторофосфата $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_2\text{POF}$) обусловлены тем, что они ингибируют холинэстеразу.

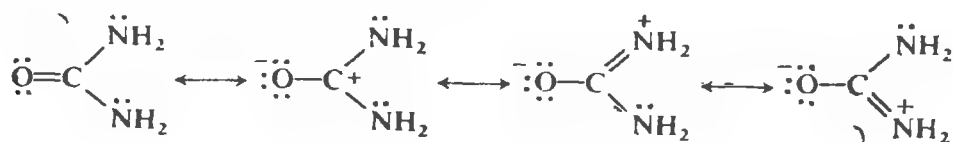
8.13. Мочевина

Мочевина — диамид угольной кислоты, получается при взаимодействии аммиака с соответствующим ацилхлоридом или сложным эфиром:



Синтез мочевины методом термической изомеризации цианата аммония $\overset{+}{\text{N}}\text{H}_4\text{CNO}^-$ имеет только историческое значение.

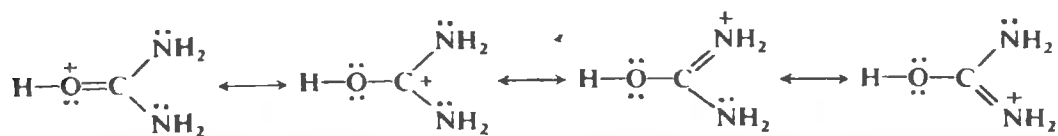
Мочевина — один из главных конечных продуктов метаболизма азота у животных, в относительно большом количестве присутствует в моче человека. Это твердое кристаллическое вещество с т. пл. 133°C , очень хорошо растворимое в воде, растворимое в этаноле, но нерастворимое в таких апротонных растворителях, как бензол, эфир или хлороформ. Несмотря на то что мочевины можно изобразить как чисто ковалентное соединение, ее свойства более согласуются с резонансными ионными каноническими формулами (структуры, содержащие в одной и той же молекуле положительный и отрицательный заряды, называются «цвиттер-ионы»).



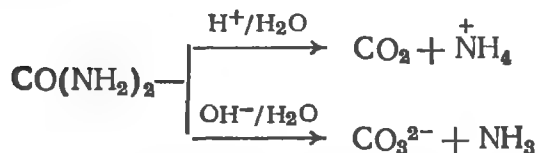
8.13.1. Реакции мочевины

1. Мочевина — слабое однокислотное основание ($\text{p}K_a$ протонированной мочевины равно 0,18). Известны ограниченно растворимые соли мочевины с азотной и щавелевой кислотой, содержащие кислород-протонированный катион $[\text{HOC}(\text{NH}_2)_2]^+$,

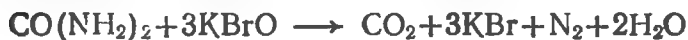
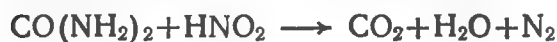
в котором положительный заряд рассредоточен по нескольким атомам (ср. амиды, разд. 8.9.3).



2. Мочевина, так же как и другие амиды, гидролизуется и в кислой, и в щелочной среде, давая аммиак и угольную кислоту:

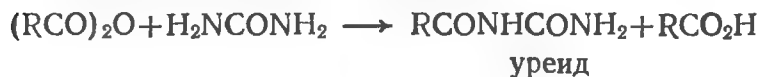


3. Подобно первичным амидам, мочевины реагируют с азотистой кислотой с выделением азота и окисляется до азота под действием гипогалогенитов:



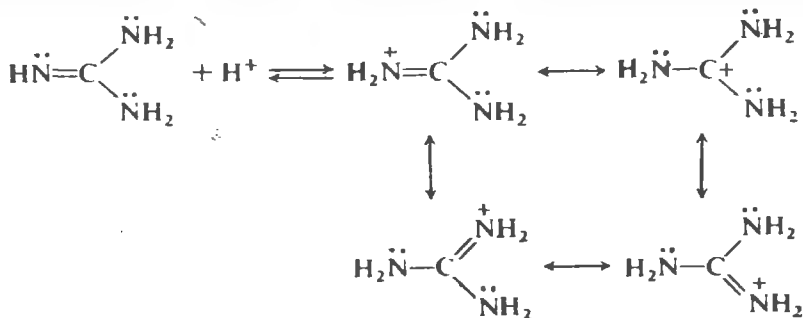
Последняя реакция используется для количественного определения мочевины: измеряют объем азота, выделившегося при смешивании пробы образца (например, мочи) с избытком гипобромита калия.

4. Мочевина реагирует с ацилирующими агентами, давая N-ацилмочевины (уреиды):



8.14. Гуанидин

Гуанидин $\text{HNC}(\text{NH}_2)_2$ — имид (т. е. вещество, содержащее группу $\diagup \text{C}=\text{NH}$), соответствующий мочеине. Встречается в природе как в свободном состоянии, так и в качестве структурных фрагментов в более сложных соединениях (например, в



аргинине, табл. 18.1). Сильное однокислотное основание (pK_a протонированного гуанидина равно 13,65), очень хорошо растворимое в воде. Его сильная основность обусловлена обширной делокализацией положительного заряда в протонированном катионе.

Задачи

1. Какое количество хлороуксусной кислоты остается в недиссоциированном состоянии при смешивании хлороуксусной кислоты ($pK_a=2,85$) с буферным раствором ($pH\ 3,00$)?
2. Двухосновная кислота H_2Y растворяется в буферном растворе с $pH\ 4,5$. Физические измерения показывают, что 5% кислоты остается в недиссоциированном состоянии и 10% находится в форме дианиона Y^{2-} . Рассчитайте две величины pK_a для H_2Y .
3. Если гидролиз сложного эфира $CH_3CO_2C_2H_5$, проходящий под действием гидроксида калия и $H_2^{18}O$, прервать до завершения реакции, то возвращенный из реакционной среды сложный эфир содержит некоторое количество изотопа ^{18}O . Объясните это наблюдение.
4. По какому механизму осуществляются следующие реакции:
а) кислотный катализ



б) щелочный катализ



5. При нагревании ацетата аммония происходят две реакции:



Одно время считалось, что эти два процесса независимы. Почему диссоциация (реакция а) должна быть первой стадией образования ацетамида? Напишите механизм.

6. При обработке вещества C_2H_5CN раствором хлороводорода в метаноле образуется соединение А (C_4H_9NO), которое с разбавленным водным раствором кислоты дает метилпропионат и аммиак. Напишите механизм последовательных превращений, сделайте вывод о структуре соединения А.
7. При нагревании смеси бензойной кислоты и уксусного ангидрида в присутствии следов серной кислоты из реакционной смеси отгоняется уксусная кислота и образуется ангидрид бензойной кислоты. По какому механизму осуществляется эта реакция?
8. Величина pK_a для CH_3CN , $CH_2(CN)_2$ и $CH(CN)_3$ имеет приблизительные значения 25, 12 и 0 соответственно. Объясните, почему кислотность соединений увеличивается с ростом числа замещающих CN -групп.

Водородные связи в органических соединениях

Известно, что в любом ряду соединений сходного строения температура кипения возрастает с увеличением относительного молекулярного веса. Если допустить, что межмолекулярные силы, действующие в жидкой фазе, приблизительно одинаковы для молекул, имеющих подобную структуру, то более тяжелым молекулам для достижения «скорости отрыва» с поверхности жидкости для перехода в газовую фазу нужно затратить бóльшую кинетическую энергию ($\frac{1}{2} mV^2$), чем это требуется для более легких молекул.

Исследование ковалентных гидридов IV—VII групп периодической системы выявило связь (за исключением трех случаев) между относительной молекулярной массой и температурой кипения как внутри групп, так и вдоль периодов (табл. 9.1). Исключения составляют аммиак, вода и фтороводород: температура кипения всех трех веществ намного выше значения, ожидаемого из сравнения с другими гидридами элементов той же группы. Так, например, для воды путем экстраполяции от гидроксида серы была предсказана температура кипения -80°C .

Высокую температуру кипения этих трех гидридов можно объяснить существованием какого-то типа межмолекулярных сил, отсутствующих у других простых гидридов. Известно также немало примеров органических веществ с неожиданно высокой температурой кипения, и бóльшая часть из них содержит в составе своих молекул ОН- или NH-группы. Поскольку явление ограничивается соединениями, содержащими водородные атомы в специфическом молекулярном окружении, эти межмолекулярные силы называли «водородные связи».

Установлено, что в органических соединениях связывание водорода осуществляется лишь в тех молекулах, где атом водорода соединен с электроотрицательным атомом или группой и находится в тесном соседстве с молекулой, содержащей атом кислорода или азота со свободной парой электронов.

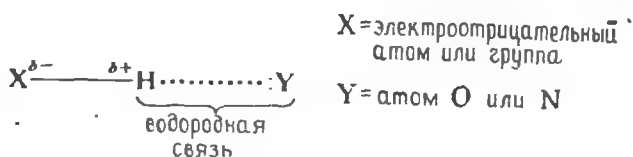
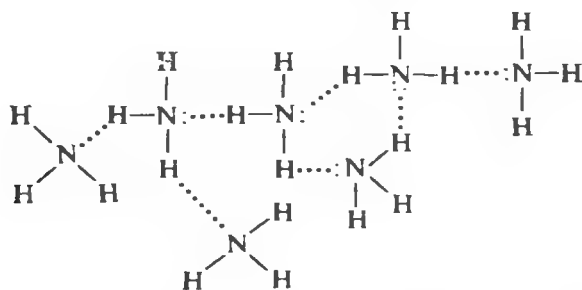


Таблица 9.1. Температуры кипения простых гидридов

Группа периодической системы			
IV	V	VI	VII
CH ₄ (−161 °C) SiH ₄ (−112 °C) GeH ₄ (−90 °C)	NH ₃ (−33 °C) PH ₃ (−87 °C) AsH ₃ (−54 °C) SbH ₃ (−18 °C)	H ₂ O (+100 °C) H ₂ S (−59 °C) H ₂ Se (−41 °C) H ₂ Te (0 °C)	HF (+20 °C) HCl (−85 °C) HBr (−66 °C) HI (−35 °C)

В таких условиях поляризация связи X—H приводит к снижению электронной плотности вокруг водородного ядра, которое вступает во взаимодействие со свободной электронной парой, находящейся по соседству. Фактически водородная связь — это дипольное взаимодействие, существенно более слабое, чем обычная ковалентная связь, составляющее не более $1/10$, а обычно $1/20$ от силы обычной связи C—H, O—H или N—H. Отсутствие подобного эффекта у других атомов, помимо водорода, определяется экранирующим влиянием заполненных внутренних электронных оболочек, которые препятствуют сколь-нибудь ярко выраженному электростатическому взаимодействию с ядрами. Только атом водорода не имеет таких внутренних заполненных электронных слоев.

В простых гидридах H_3N , H_2O и HF атомы N, O и F намного более электроотрицательны, чем водород, и, кроме того, обладают свободными электронными парами. В результате молекулы этих веществ за счет возникновения водородных связей могут образовывать разновидность свободно связанного полимера, структура которого изображена ниже (водородные связи обозначены пунктирными линиями):



В жидкой фазе эти водородные связи постоянно рвутся и вновь образуются за счет теплового движения молекул, поэтому выделить дискретные полимерные частицы нельзя. Следует отметить, что в таких полимерных структурах атом водорода, участвующий в водородной связи, не находится в равном обладании двух ядер, он все время остается ковалентно связан-

ным с одним атомом, одновременно осуществляя слабое взаимодействие с другим.

Такой же процесс может происходить и в органических молекулах, оказывая аналогичное влияние на температуру кипения. При сравнении этого физического свойства серии изомерных органических соединений можно увидеть, что у всех веществ, в состав которых входит группа OH или NH, температура кипения значительно выше, чем у изомеров, лишенных этой характерной особенности (табл. 9.2 и 9.3).

Таблица 9.2. Температура кипения изомерных спиртов и простых эфиров

Спирт	Т. кип., °C	Простой эфир	Т. кип., °C
CH ₃ OH	65		
CH ₃ CH ₂ OH	78	(CH ₃) ₂ O	-25
CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH	97	CH ₃ OCH ₂ CH ₃	8
(CH ₃) ₂ CHOH	82		
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	118	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₃	39
CH ₃ CH ₂ CHOHCH ₃	99	CH ₃ OCH(CH ₃) ₂	32
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ OH	107	(C ₂ H ₅) ₂ O	35
(CH ₃) ₃ COH	83		

Еще более драматический эффект обнаруживается при сравнении серии соединений с увеличивающимся числом гидроксильных групп. Даже сделав поправку на возрастание относительной молекулярной массы, ясно, что увеличение числа гидроксильных заместителей оказывает очень сильное влияние на межмолекулярные силы в жидкости (табл. 9.4).

В то же время соединения серы проявляют незначительные признаки образования водородных связей: температуры кипения изомерных тиолов и тиоэфиров мало отличаются друг от друга (табл. 9.5).

Таблица 9.5. Температуры кипения изомерных серосодержащих соединений

Тиол	Т. кип., °C	Сульфид	Т. кип., °C
CH ₃ SH	6		
CH ₃ CH ₂ SH	35	(CH ₃) ₂ S	37
CH ₃ CH ₂ CH ₂ SH	68	CH ₃ SCH ₂ CH ₃	67
(CH ₃) ₂ CHSH	59		
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ SH	98	CH ₃ SCH ₂ CH ₂ CH ₃	95,5
CH ₃ CH ₂ CHSHCH ₃	85	CH ₃ SCH(CH ₃) ₂	94
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ SH	88	(CH ₃ CH ₂) ₂ S	92
(CH ₃) ₃ CSH	64		

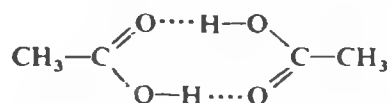
Таблица 9.3. Температура кипения аминов

Первичный амин	Т. кип., °С	Вторичный амин	Т. кип., °С	Третичный амин	Т. кип., °С
CH_3NH_2	-7	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	7	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	3
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$	16	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	36	$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	36
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	49	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	62		
$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	33	$\text{CH}_3\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	50		
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	78	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	56		
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{CH}_3$	63,5				
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	67,5				
$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	44,5				

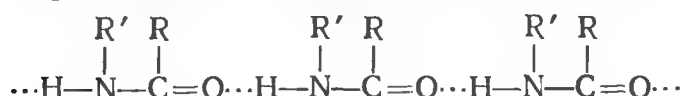
Таблица 9.4. Зависимость температуры кипения от числа гидроксильных групп в молекуле

Алки	Т. кип., °С	Спирт	Т. кип., °С	Диол	Т. кип., °С	Триол	Т. кип., °С
CH_3CH_3	-89	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	78	$\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$	197	CH_2OH	
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$	-42	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	97	$\text{CH}_3\text{CHONCH}_2\text{OH}$	189	CHON	290
		$\text{CH}_3\text{CHONCH}_3$	82	$\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	210	CH_2OH	

В карбоновых кислотах водородные связи обуславливают димеризацию молекул, наблюдаемую в растворах апротонных растворителей. В бензольном растворе уксусная кислота существует преимущественно в форме димера, сшитого водородными связями:



Такие же димеры обнаружены и в газообразном состоянии. Первичные и вторичные амиды также могут образовывать водородные связи, в этом случае донором свободной электронной пары является карбонильная группа:



Такое взаимодействие сказывается и на температуре плавления, и на температуре кипения ряда изомерных амидов, где с увеличением числа заместителей у атома азота падает способность к образованию водородных связей (табл. 9.6).

Несмотря на то что температура плавления вещества зависит отчасти от таких параметров, как размер и форма молекулы, определяющих порядок упаковки молекул в регулярную кристаллическую решетку, примечательно, что температура плавления третичных амидов намного ниже, чем у соответствующих первичных изомеров. Это связано, по-видимому, с возможностью образования водородных связей первичными ами-

Таблица 9.6. Температуры плавления и кипения некоторых изомерных амидов

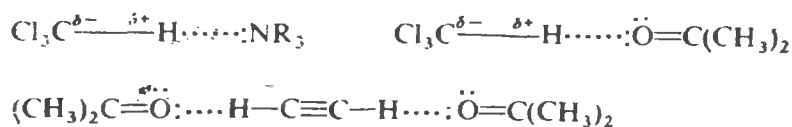
Первичный амид	Т. пл., °С	Т. кип., °С	Вторичный амид	Т. пл., °С	Т. кип., °С
CH_3CONH_2	82	222	HCONHCH_3	—5	131
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONH}_2$	79	222	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_3$	28	203
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$	115	216	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	—43	220
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCONH}_2$	128	216	$\text{CH}_3\text{CONHC}_2\text{H}_5$	—	205
			$\text{HCONHCH}(\text{CH}_3)_2$	—	220

Третичный амид	Т. пл., °С	Т. кип., °С
$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	—61	153
$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	—20	165
$\text{HCON}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$	—	170

дами. Другое свойство кристаллов, зависящее от наличия водородных связей, — это твердость. Поскольку межмолекулярные силы между соседними органическими молекулами обычно невелики и отличаются от взаимодействия соседних ионов в неорганических ионных соединениях, кристаллы органических веществ, как правило, довольно мягкие. Однако бывают исключения, так, например, кристаллы полигидроксисоединений (сахара) проявляют исключительную твердость, вероятно за счет образования водородных связей.

Водородные связи также обуславливают ограниченную растворимость многих гидроксисодержащих соединений в аprotонных растворителях. Так, если этанол смешивается с эфиром, то этан-1,2-диол плохо растворим в эфире (так же, как и вода), а глицерин фактически нерастворим в эфире, петролейном эфире, бензоле и хлороформе. Однако этанол, вода и этан-1,2-диол смешиваются друг с другом в любых пропорциях, поскольку каждое соединение имеет водород, связывающий гидроксильную группу.

До сих пор во всех случаях образования водородной связи подразумевалось, что атомы водорода соединены с атомами кислорода или азота. Однако известны примеры, где поляризация ковалентной связи с водородом обусловлена другими электроотрицательными атомами. Так, обнаружена водородная связь в смеси хлороформа с третичными аминами или ацетоном. Аномально высокая растворимость ацетилена в ацетоне объясняется, по-видимому, наличием водородных связей.



В дополнение к многочисленным примерам образования водородных связей в простых органических молекулах следует добавить, что водородные связи имеют важное значение для многих биологических молекул (разд. 18.3 и 19.2). В белках, например, биологические функции тесно связаны с особой структурой этих больших молекул и поддержание биохимически правильной формы, которая действительно является жизненно важной, осуществляется за счет обширных молекулярных водородных связей.

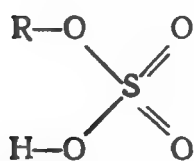
Задачи

Из данных табл. 9.2 и 9.3, где приведены температуры кипения изомерных спиртов и аминов, можно увидеть, что *трет*-бутиловый спирт имеет более низкую температуру плавления, чем изомерные спирты. Аналогичная закономерность прослеживается для *трет*-бутиламина. Прокомментируйте это наблюдение. (Могут оказаться полезными молекулярные модели.)

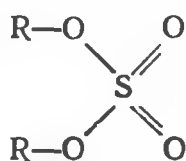
Алифатические эфиры минеральных кислот

10.1. Эфиры серной кислоты

Серная кислота образует два ряда эфиров:

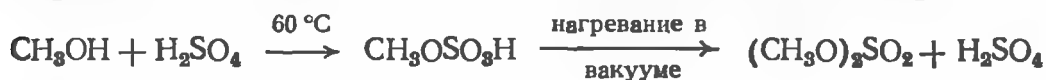


алкилгидросульфаты



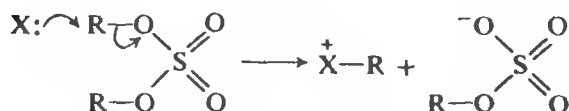
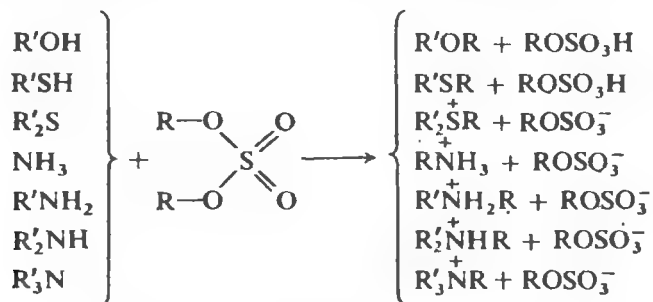
диалкилсульфаты

Первичные спирты и концентрированная серная кислота взаимодействуют при нагревании с образованием моноалкиловых эфиров, которые при вакуумной перегонке диспропорционируются до серной кислоты и диалкилового эфира:



Алкилгидросульфаты являются сильными кислотами и образуют ряд солей металлов. Их химия большого интереса не представляет. Диалкилсульфаты — высококипящие маслянистые жидкости, очень ядовиты.

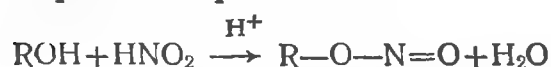
Единственная реакция, которая будет рассмотрена в данном разделе, — это реакция с нуклеофилами. В отличие от эфиров карбоновых кислот, которые являются ацилирующими агентами, диалкилсульфаты, подобно алкилгалогенидам, проявляют свойства алкилирующих агентов, поскольку нуклеофильная атака на атом углерода алкильной группы оказывается пред-



почтительней атаки на атом серы сульфатного фрагмента. Обычно взаимодействует только одна алкильная группа сульфатов; алкилгидросульфаты и их анионы обладают значительно меньшей реакционной способностью, чем диалкиловые эфиры.

10.2. Эфиры азотистой кислоты

Эфиры азотистой кислоты можно получить или при взаимодействии охлажденной льдом смеси водного раствора нитрита натрия, серной кислоты и соответствующего спирта, или при реакции алкилнитритов с алкилгалогенидами (разд. 4.1.3, А). В результате второй реакции могут образовываться также изомерные нитроалканы.

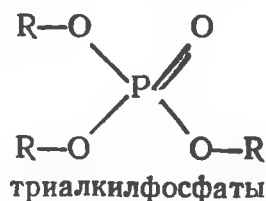
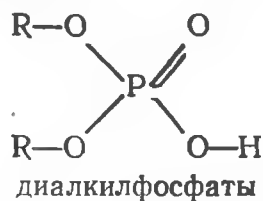
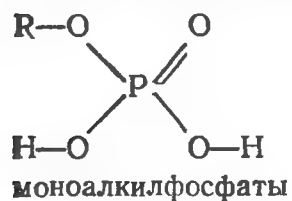


Низшие алифатические эфиры азотистой кислоты — летучие жидкости с фруктовым запахом, которые крайне легко гидролизуются водой, разбавленной щелочью или кислотой с выделением азотистой кислоты. Использование амилнитрита $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{ONO}$ в качестве сосудорасширяющего средства обусловлено его способностью к быстрому гидролизу. Физиологически активным веществом является азотистая кислота, образующаяся при вдыхании паров нитрита.

Эфиры азотистой кислоты находят применение в органической химии в качестве источника азотистой кислоты в неводной среде (например, для получения кристаллической соли диазония при диазотировании ароматических аминов).

10.3. Эфиры фосфорной кислоты

Существует несколько кислородных кислот фосфора, для которых получены соответствующие эфиры, однако для биологии представляют интерес производные ортофосфорной кислоты, и только эти соединения будут рассмотрены в данной книге. Ортофосфорная кислота — трехосновная и образует три ряда алифатических эфиров:



Триалкиловые эфиры можно получить при реакции хлороксида фосфора со спиртами в присутствии третичных аминов:

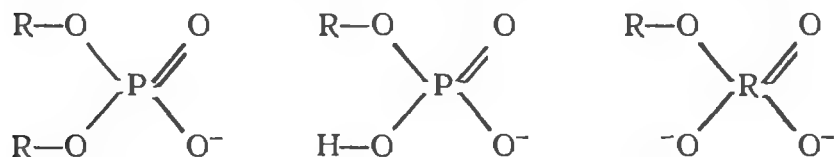


(ср. с реакцией, протекающей в отсутствие основания: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{POCl}_3 \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} + \text{H}_3\text{PO}_4$).

Кислые эфиры фосфорной кислоты можно синтезировать путем постепенного гидролиза триалкилфосфатов:



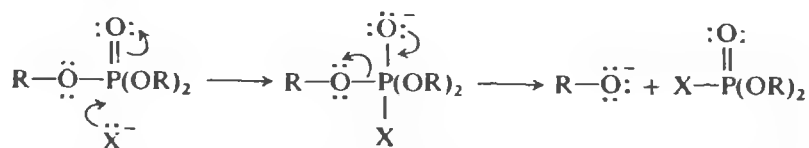
Моноалкил- и диалкилфосфаты являются кислотами и образуют ряд анионов:



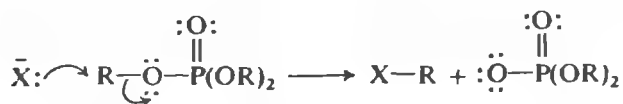
pK_a двух ступеней ионизации моноалкилфосфата имеют следующий порядок: $pK_1=1-2$, $pK_2=6-7$, т. е. первая стадия диссоциации соответствует сильной кислоте, в то время как вторая — очень слабой. Диалкилфосфаты также являются сильными кислотами.

При взаимодействии с нуклеофилами эфиры фосфорной кислоты могут вести себя как ацилирующие, так и алкилирующие агенты. Ниже приведены две возможные схемы механизма нуклеофильной атаки X^- на эфиры фосфорной кислоты:

1) фосфорилирование (ср. сложные эфиры карбоновых кислот, разд. 8.3.4)



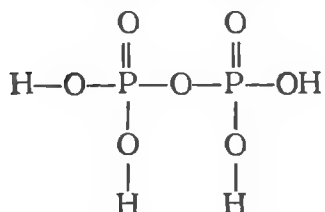
2) алкилирование (ср. эфиры серной кислоты, разд. 10.1)



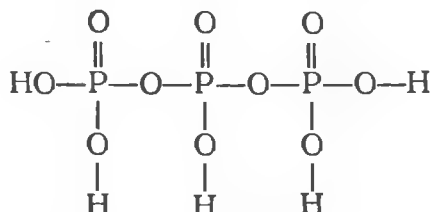
Известны примеры обоих типов взаимодействия; направление реакции в каждом частном случае зависит от природы нуклеофила (например, H_2O , OH^- , NH_3 и т. д.), природы фосфата (моно-, ди- или триалкиловый эфир), структуры алкильной группы и pH реакционной смеси, который определяет, реагирует ли нейтральный или протонированный эфир, моно- или дианион. В биохимии известны многочисленные примеры, когда эфиры фосфорной кислоты ведут себя и как алкилирующие, и как ацилирующие реагенты.

10.4. Эфиры полифосфорных кислот

В отличие от неорганических кислородных кислот фосфорные кислоты образуют ряд устойчивых поликислот; эфиры некоторых из них встречаются в биологических системах. Наиболее распространены эфиры пирогосфорной (дифосфорной) и трифосфорной кислот:



пирогосфорная кислота



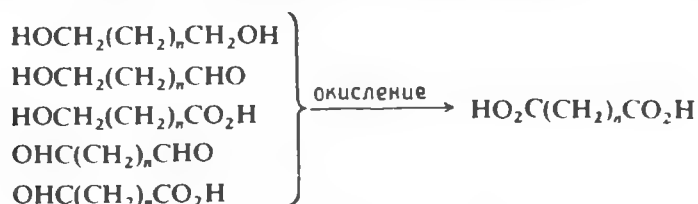
трифосфорная кислота

Так же как и в случае ортофосфорных эфиров, полифосфаты могут выступать в клеточных реакциях в качестве фосфорилирующих или алкилирующих агентов (разд. 19.3).

Алифатические дикарбоновые кислоты

11.1. Основные методы получения дикарбоновых кислот

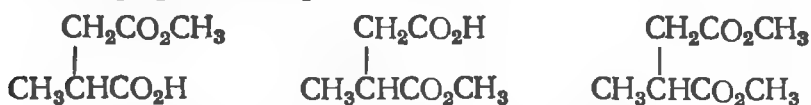
Алифатические дикарбоновые кислоты можно получать с помощью обычных, имеющихся в распоряжении методов синтеза алифатических монокарбоновых кислот (разд. 8.1.1), но исходя из подходящих бифункциональных соединений. Так, окисление диолов, диальдегидов, гидроксикислот и т. д. приводит к образованию соответствующих дикарбоновых кислот:



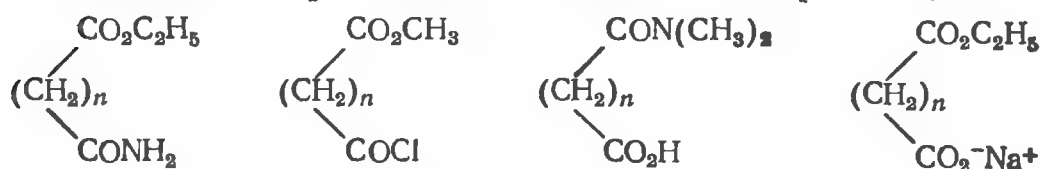
Возможным путем синтеза этих соединений является также гидролиз цианокислот $\text{NC}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ или дицианопроизводных.

11.2. Основные реакции дикарбоновых кислот

Дикарбоновые кислоты проявляют все обычные свойства карбоновых кислот, давая соли, сложные эфиры, хлорангидриды и амиды, наряду с редкими примерами отличительных реакций, в частности реакции образования ангидрида. Наличие в молекуле двух функциональных групп, которые могут реагировать независимо друг от друга, приводит к образованию более сложных рядов производных. В зависимости от того, две или одна карбоксильная группа находится в одинаковом молекулярном окружении, могут возникнуть два или три ряда сложных эфиров, например:



Возможно образование и смешанных производных:

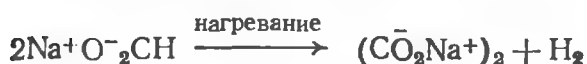


Дикарбоновые кислоты имеют две константы ионизации в соответствии с ионизацией двух карбоксильных групп. Сравнение значений pK_1 и pK_2 для ряда дикарбоновых кислот, где карбоксильные группировки разделены все возрастающим числом углеродных атомов, показывает, что с увеличением расстояния между карбоксилами два pK_a становятся одинаковыми и приближаются к pK_a алифатических монокрбоновых кислот. Однако, когда две карбоксильные группы расположены в молекуле рядом, pK_1 и pK_2 заметно различаются. В этих случаях pK_1 имеет низкое значение, так как одна недиссоциированная карбоксильная группа действует как электроотрицательный заместитель, повышая кислотность второй группы (разд. 8.2.1). pK_2 намного больше, чем pK_1 , поскольку отрицательный заряд на анионе препятствует следующей ступени ионизации, в результате которой образуется вторая отрицательно заряженная группа на близком расстоянии от первой (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Значения pK некоторых дикарбоновых кислот $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$

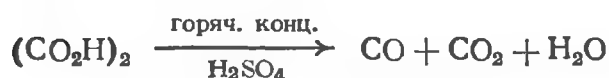
№	Кислота	pK_1	pK_2
0	Щавелевая	1,19	4,21
1	Малоновая	2,85	6,10
2	Янтарная	4,19	5,57
3	Глутаровая	4,34	$pK_1 \approx pK_2$
4	Адипиновая	4,48	
5	Пимелиновая	4,31	
Сравни: Масляная		4,82	

Щавелевая (этандиовая) кислота $(\text{CO}_2\text{H})_2$ встречается в природе во многих растениях, например в щавеле и ревене. Ее можно получить при окислении этан-1,2-диола или гидролизе циана $(\text{CN})_2$. При окислении сахаров или полисахаридов (гл. 17) под действием азотной кислоты также образуется щавелевая кислота. В промышленности ее получают при пиролизе формиата натрия:

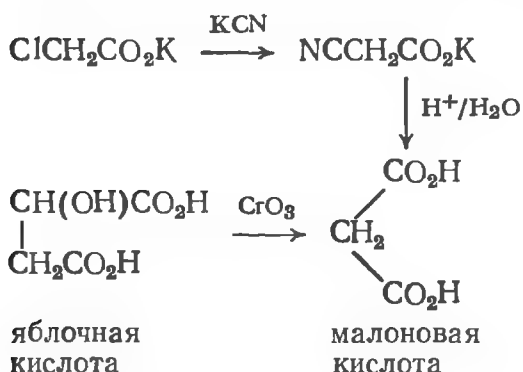


Щавелевая кислота представляет собой кристаллическое твердое вещество, умеренно растворимое в воде и очень ядовитое. Одна из самых сильных известных органических кислот; образует обычные соли, сложные эфиры и амиды, а также

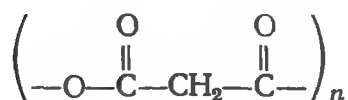
хлорангидрид $(\text{COCl})_2$, который получается при реакции кислоты с PCl_5 . Ангидрид неизвестен, при взаимодействии с дегидратирующими агентами образуется только монооксид и диоксид углерода:



Малоновая (пропандиовая) кислота $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$ получается из хлороуксусной кислоты через цианоуксусную или при окислении яблочной кислоты:



Малоновая кислота — твердое кристаллическое вещество, растворимое в воде. Достаточно сильная кислота, образует обычные соли, сложные эфиры, хлорангидриды и амиды. При попытках получить ангидрид выделяется аморфный полимер:

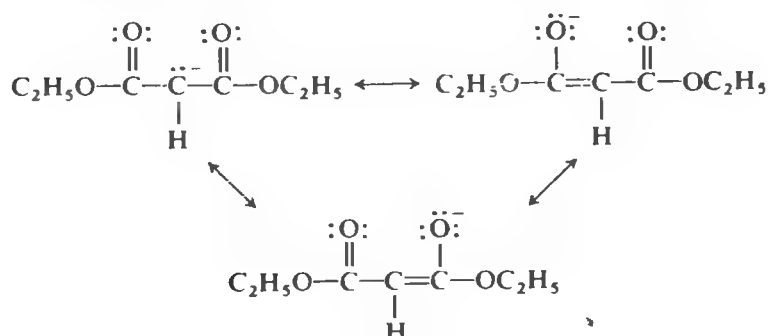


Наиболее важное характерное свойство малоновой кислоты — это ее способность к легкому термическому декарбоксилированию. Малоновая кислота, как и все кислоты типа $\text{RR}'\text{C}(\text{CO}_2\text{H})_2$, отщепляет диоксид углерода при нагревании до температуры плавления:



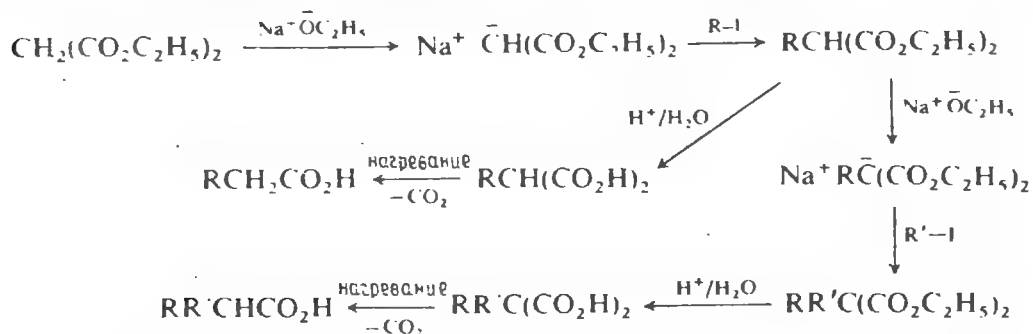
Диэтилмалонат (малоновый эфир) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ — очень важный реагент для органической химии. В его молекуле имеется метиленовая группа, расположенная между двумя сложнэфирными группировками. В щелочной среде она легко отщепляет протон с образованием енолят-аниона (разд. 7.1.4, В),

который стабилизирован за счет резонанса:

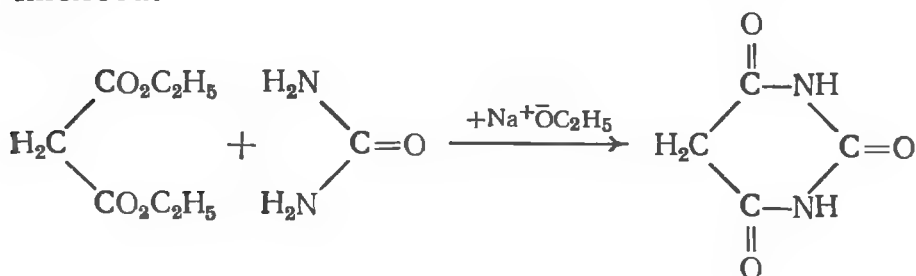


pK этой диссоциации 13,3, так что даже в 1 М водном растворе сильного однокислотного основания диэтилмалонат более чем наполовину находится в форме енолят-аниона.

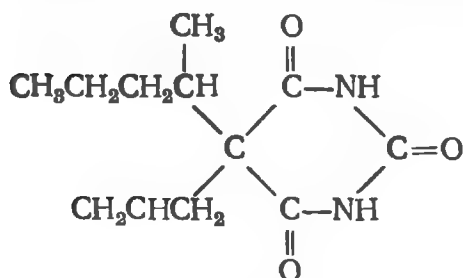
Синтетическая важность диэтилмалоната связана с возможностью использования легко образующегося енолята в качестве нуклеофила, который может алкилироваться алкилгалогенидами. Образующиеся в результате этой реакции эфиры алкилмалоновых кислот гидролизуются с образованием родоначальных дикарбоновых кислот, которые при нагревании декарбоксилируются, давая соответствующие монокарбоновые кислоты. Контролируя условия и соотношение реагентов, таким путем можно заместить на алкильные группы или один, или два метиленовых водорода. Схема синтеза суммирована в виде следующей последовательности реакций:



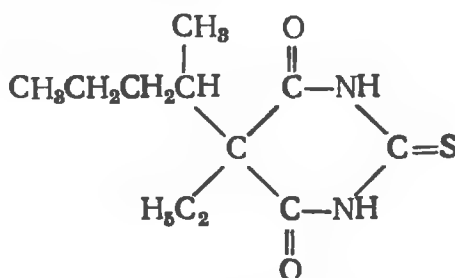
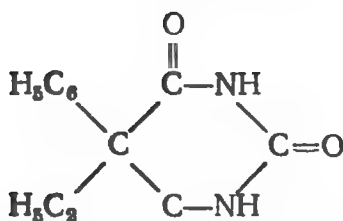
Барбитуровая кислота и ее производные. При нагревании диэтилмалоната с мочевиной в присутствии этоксида натрия образуется циклический уреид (разд. 8.13.1), барбитуровая кислота:



Это необыкновенно сильная кислота, $pK_1=3,98$, кислыми протонами являются протоны метиленовой группы. Отрицательный заряд моноаниона делокализуется по соседним карбонильным группам. Барбитуровая кислота является родоначальным соединением огромного ряда успокаивающих средств, примеры некоторых из них приведены ниже:

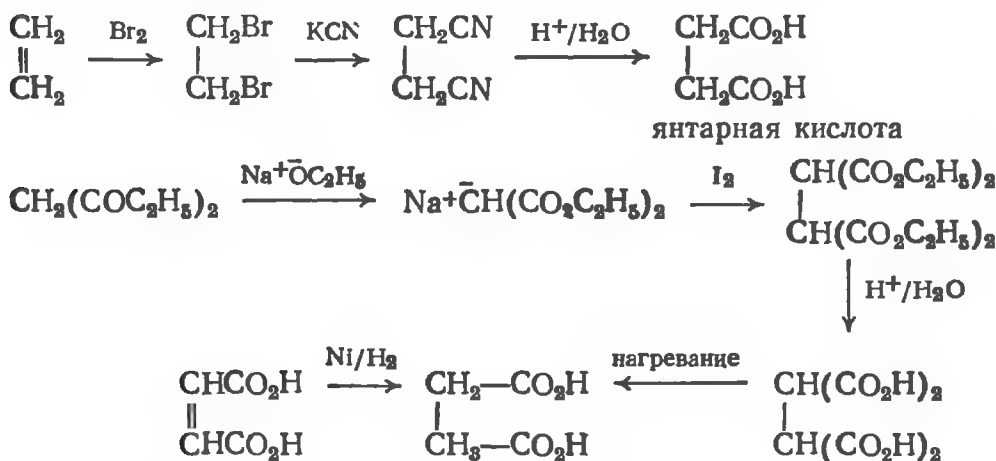


секонал

пентотал [из тиомочевины $(\text{H}_2\text{N})_2\text{CS}$]

фенобарбитал (люминал)

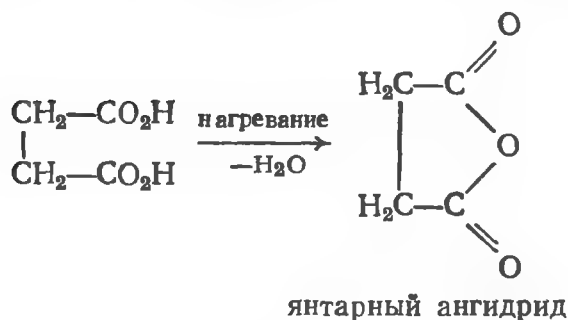
Янтарная кислота $(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ широко распространена в живой ткани, являясь промежуточным соединением в цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2). Ее можно получить двумя путями, которые в общих чертах изображены на приведенных ниже схемах. Оба синтеза точно устанавливают структуру янтарной кислоты:



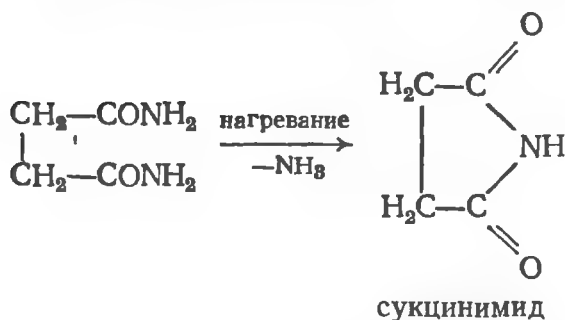
Другой способ получения янтарной кислоты — гидрирование соответствующих ненасыщенных (фумаровой и малеиновой) кислот (гл. 16).

Янтарная кислота — кристаллическое, растворимое в воде твердое вещество с т. пл. 185°C . Она дает обычные ряды

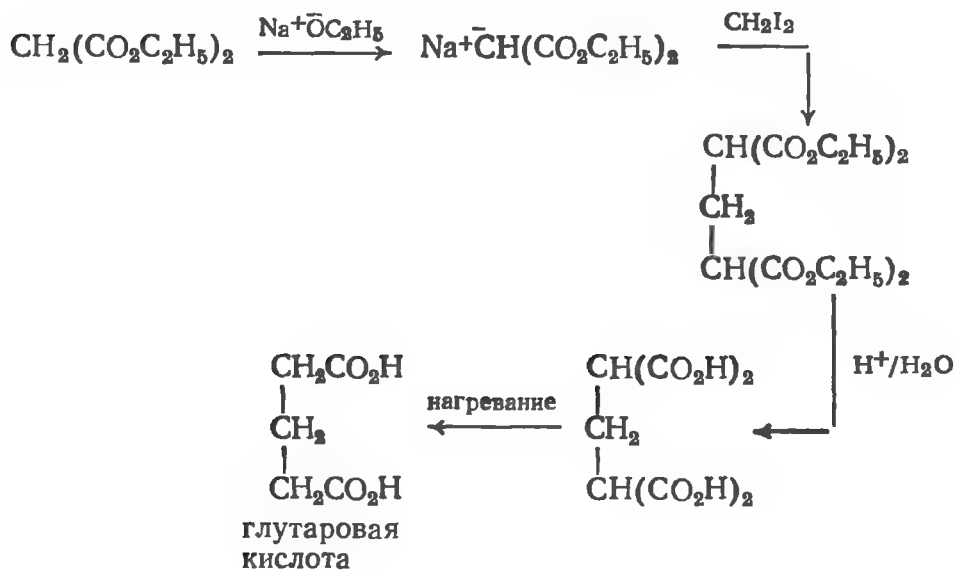
сложных эфиров, солей, амидов и хлорангидридов, но примечательно то, что при нагревании до температуры кипения (235 °C) янтарная кислота образует циклический ангидрид:



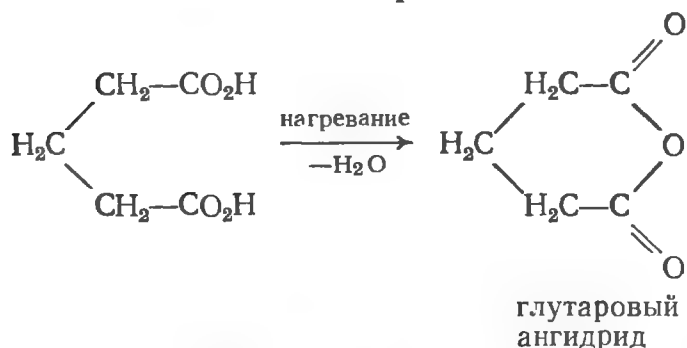
Подобную легкость дегидратации проявляют многие дикарбоновые кислоты, карбоксильные группы которых отделены друг от друга двумя или тремя атомами углерода (ср. глутаровая кислота). Частично это объясняется легкостью образования пяти- и шестичленных циклов. Амид при нагревании также легко превращается в имид:



Глутаровая кислота $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ встречается в природе, и ее можно получить из диэтилмалоната:



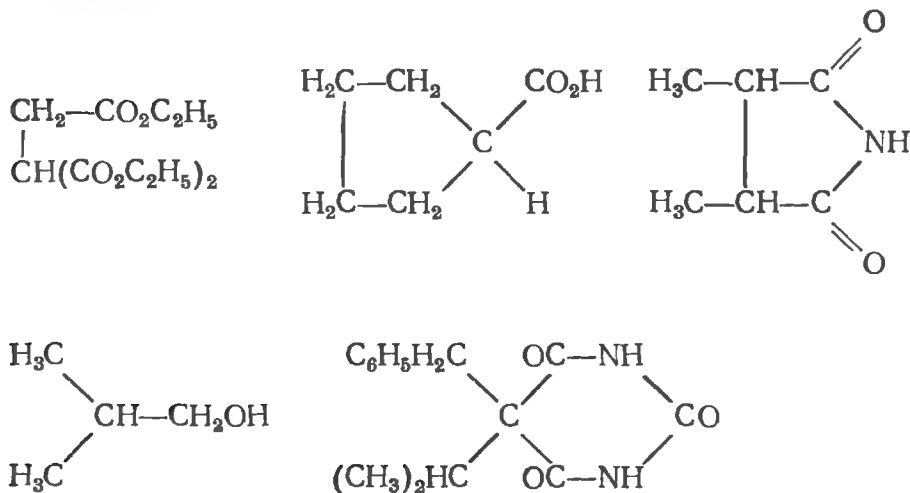
Глутаровая кислота дает обычные производные карбоновой кислоты и, подобно янтарной кислоте, при нагревании образует циклический ангидрид:



Адипиновая кислота $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2$ встречается в свекольном соке. Ее можно получить при окислении циклогексана под действием горячей концентрированной азотной кислоты (разд 7.1.4, Г). Адипиновая кислота — обычная дикарбоновая кислота, однако при нагревании циклический ангидрид не образуется.

Задачи

1. Исходя из диэтилмалоната, предложите схемы синтеза следующих соединений:



2. Нарисуйте все канонические структуры для всех моноанионов, которые можно получить из барбитуровой кислоты (разд. 11.2). Какие продукты могут образоваться при обработке барбитуровой кислоты 1 М раствором этоксида натрия?
3. Какой водородный атом (атомы) в сукцинимиде (разд. 11.2) будет наиболее подвержен изотопному обмену в $\text{KOD}/\text{D}_2\text{O}$?

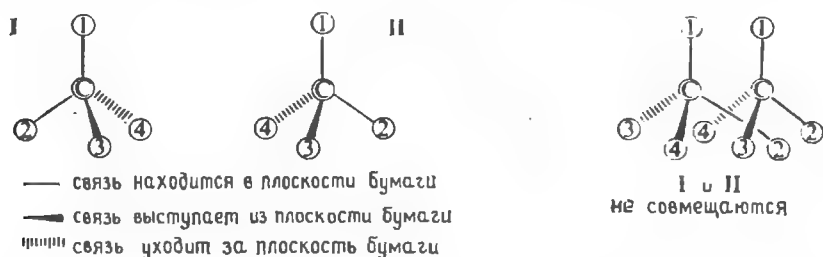
Сtereoхимия. I. Оптическая изомерия

До сих пор все простые соединения и реакции рассматривались в основном без учета трехмерного строения молекулярной структуры. Однако для более сложных веществ, особенно для многих биологически важных соединений, явление стереоизомерии и вызываемые ею последствия имеют большое значение.

Сtereoизомерия — это форма изомерии, при которой вещества имеют одинаковую структурную формулу, но отличаются пространственным расположением функциональных групп. Сtereoизомерию простых молекул можно подразделить на *оптическую изомерию (энантимерию)* и *геометрическую изомерию (цис, транс-изомерию)*. Следует отметить, что в сложных молекулах различия между этими типами изомерии менее ярко выражены.

Оптическая изомерия обусловлена свойством трехмерной структуры не совпадать со своим зеркальным изображением. Говорят, что такие структуры обладают свойством хиральности или являются *хиральными*, и характеризуются отсутствием плоскости симметрии (естественно, относительно трехмерной структуры, а не изображения на бумаге).

Простейший случай хиральной структуры — это «асимметрически замещенный атом углерода», т. е. атом углерода, обладающий четырьмя различными ковалентно-связанными заместителями. Такая структура имеет два несовмещаемых изомера, *энантиомера*, которые относятся друг к другу, как предмет к своему зеркальному изображению, например I и II.

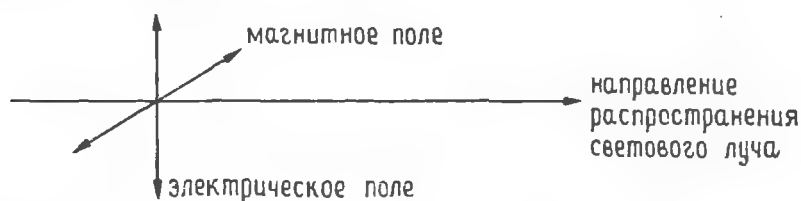


Если в молекуле имеются два одинаковых заместителя, то она приобретает плоскость симметрии и становится совместимой со своим зеркальным изображением. В структурах I и II

если заместители 3 и 4 одинаковы, то структуры будут иметь плоскости симметрии, проходящие через заместитель 1, атом С и 2*.

Химикам известны многочисленные примеры других типов хиральных структур. Однако в соединениях, которые будут рассматриваться в этой и последующих главах, подавляющее большинство случаев оптической изомерии относится к молекулам, где хиральность непосредственно определяется асимметрическим замещением четырехвалентного атома.

Поляризованный свет — электромагнитное излучение, состоящее из переменных электрического и магнитного полей, перпендикулярных друг к другу и к направлению распространения светового луча.



Обычный свет состоит из множества лучей, которые имеют случайную относительную ориентацию электрического вектора. В плоско-поляризованном свете (обычно называемом просто «поляризованный свет») электрические поля всех лучей выстроены параллельно, все магнитные поля колеблются в перпендикулярной плоскости.

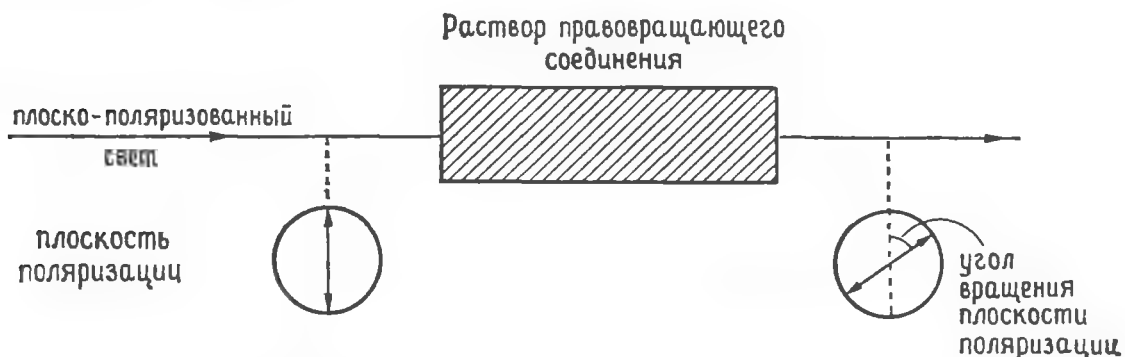
Поляризованный свет индифферентен к растворам веществ, структура которых имеет какую-либо симметрию, устраняющую энантиомерию молекулы. Однако при прохождении плоско-поляризованного света через раствор оптического изомера хирального соединения плоскость поляризации света поворачивается либо по часовой, либо против часовой стрелки. Такое же, но противоположно направленное вращение плоскости луча наблюдается при пропускании его через эквимоллярный раствор второго энантиомера**. Изомер, раствор которого вращает плоскость поляризации по часовой стрелке (наблюдатель располагается лицом к источнику света), называется *правовращающим*, а изомер, раствор которого вращает плоскость поляризации против часовой стрелки, — *левовращающим*.

Если смешать в эквимоллярном соотношении растворы энантиомеров, каждый из которых по отдельности является право-

* Для изучения этих и других упоминаемых в данной главе структур студентам рекомендуется пользоваться шарикостержневыми молекулярными моделями.

** Эти наблюдения получены с помощью прибора, называемого поляриметром. Описание принципа его действия не приводится в данной книге, но при необходимости его можно найти в учебнике по физике.

или левовращающим, то этот смешанный раствор будет оптически неактивным. Такая смесь энантиомеров называется *рацемической смесью*.

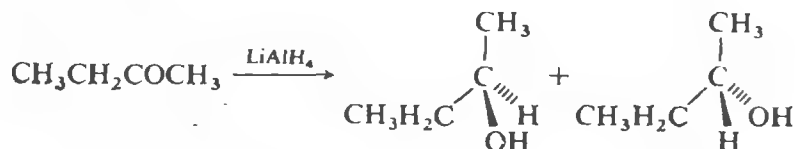


Удельное вращение вещества (α) определяется углом (в градусах), на который поворачивается плоскость поляризации света при прохождении плоско-поляризованного луча через 10-сантиметровую толщину раствора, имеющего концентрацию 1 г/мл. Это характерное свойство хиральных соединений (подобно температуре плавления); для правовращающих соединений удельное вращение считают положительным, для левовращающих — отрицательным. Итак, если один изомер из пары энантиомеров имеет удельное вращение $+150^\circ$, то другой (левовращающий) изомер будет иметь удельное вращение -150° . Для обозначения оптических антиподов используют символы (+) и (—). Так, два изомера 2-бромобутана $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHBrCH}_3$ обозначаются как (+)-2-бромобутан (т. е. правовращающий) и (—)-2-бромобутан (левовращающий), а их рацемическая смесь — как ($\pm$)-2-бромобутан*.

Хотя оптические антиподы оказывают различное влияние на поляризованный свет, все остальные физические свойства отдельных энантиомеров, а также их химические реакции, не включающие взаимодействие с другими хиральными молекулами, идентичны. Таким образом, две энантиомерные кислоты, например (+)- и (—)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2\text{H}$, будут иметь одни и те же температуры плавления и кипения, одинаковые показатели преломления, плотность, растворимость и вязкость. Их pK будут равны, оба соединения будут образовывать сложные эфиры, скажем, с метанолом или этанолом, свойства которых также будут одинаковы (кроме оптического вращения). Однако эти две кислоты будут по-разному реагировать, например, с (+)-бутан-2-олом и два образовавшихся сложных эфира уже не будут идентичными (см. ниже).

* Иногда употребляют устаревшие эквивалентные обозначения d , l и dl , относящиеся исключительно к направлению вращения плоскости поляризованного света.

Синтез соединений с хиральной структурой обычно дает оба энантиомера в равном соотношении (т. е. рацемический продукт), например:



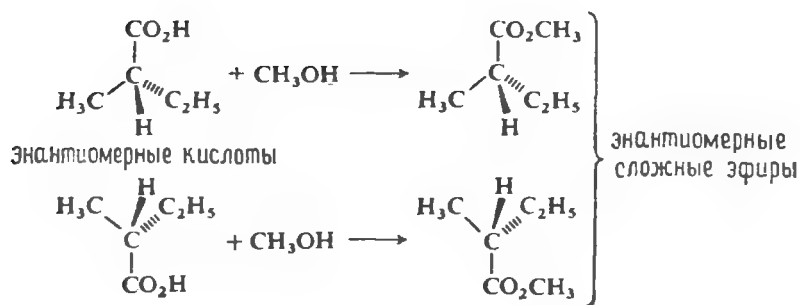
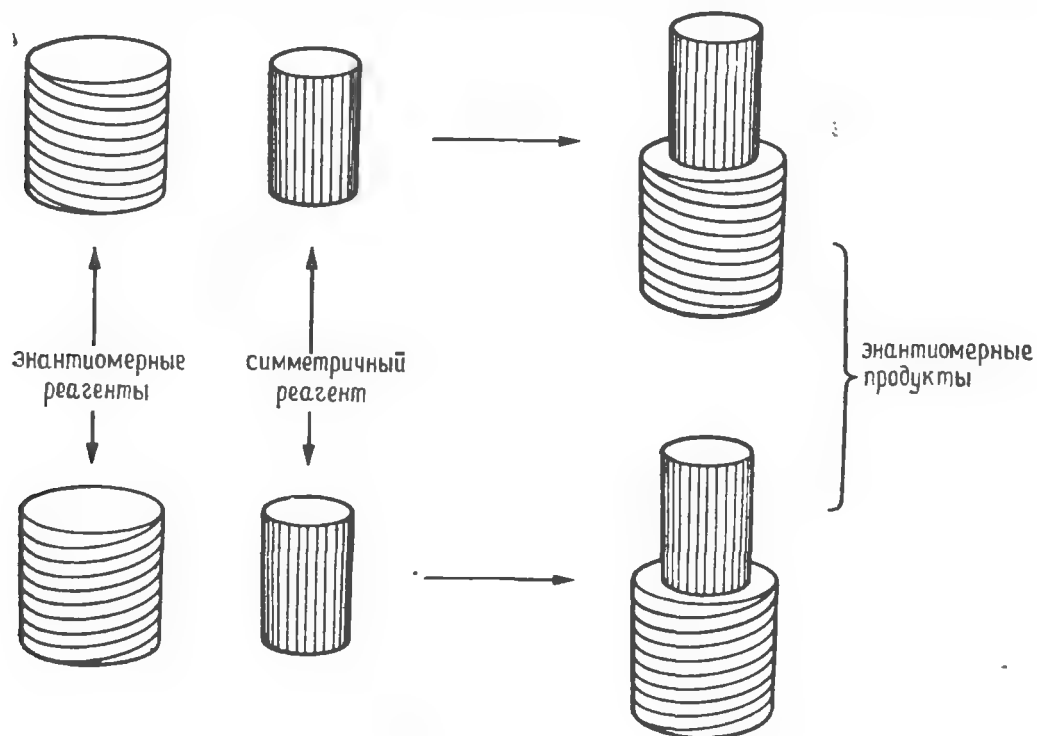
Большое сходство двух оптических антиподов затрудняет их выделение. Простое физическое разделение с помощью таких технических приемов, как фракционная перегонка или перекристаллизация, невозможно. Для разделения (или расщепления) рацемических смесей применяются следующие методы.

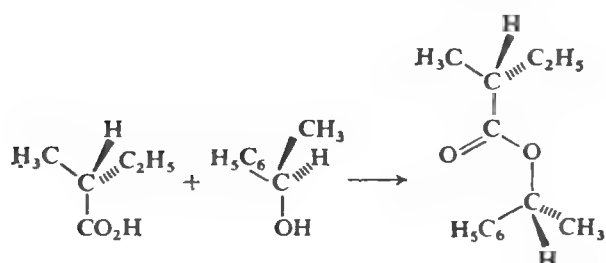
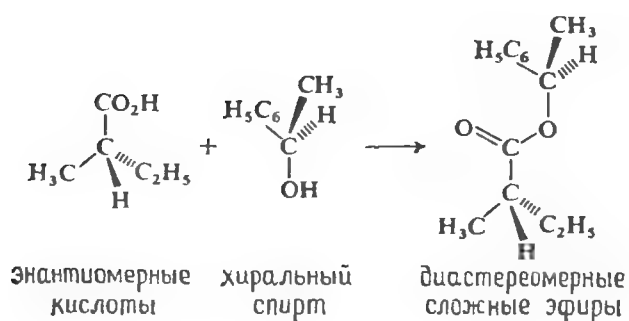
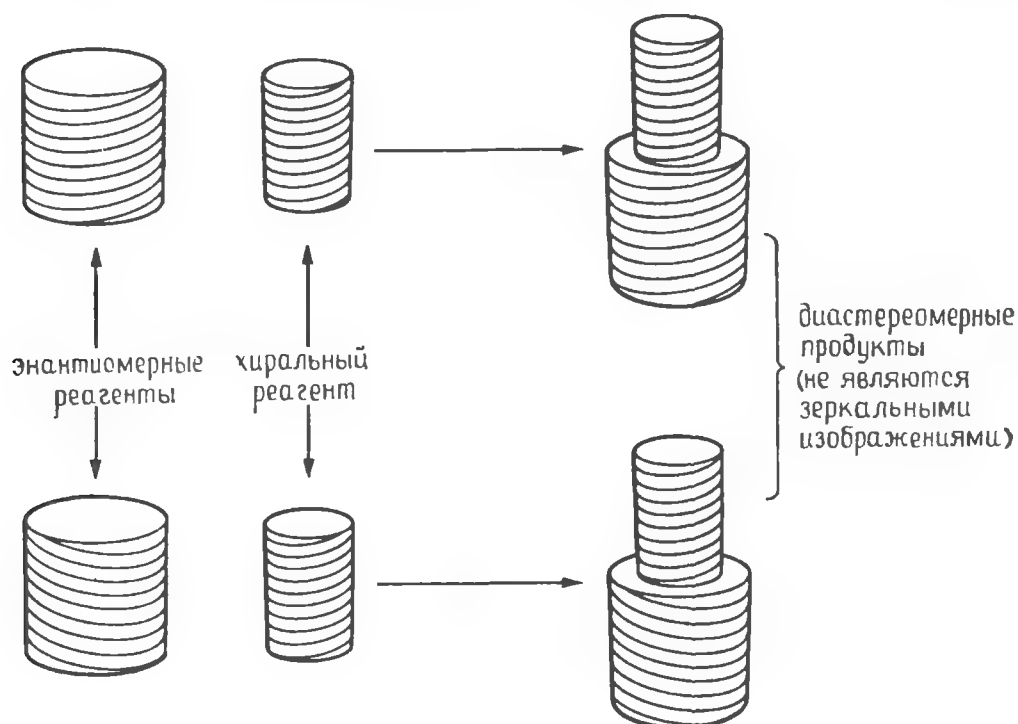
А. Механическое разделение. Если раствор рацемической смеси образует кристаллы, то они могут получаться двух типов. В первом типе кристаллов кристаллическая решетка построена из равного числа молекул каждого энантиомера. Во втором случае осаждается смесь двух разновидностей кристаллов: одна состоит исключительно из (+)-энантиомера, а вторая содержит только (—)-энантиомер. В таком случае кристаллы иногда удастся различить (например, по зеркальному соотношению расположения мельчайших граней кристалла). Если индивидуальные кристаллы достаточно велики, то их можно разделить вручную. Это крайне трудоемкий и малоэффективный метод, и применение его крайне ограничено. В настоящее время он представляет только исторический интерес, так как именно таким путем Пастер впервые разделил натрийаммониевую соль ($\pm$)-винной кислоты. Большинство рацемических смесей кристаллизуется как рацематы, и поэтому их нельзя разделить подобным способом. Между прочим, следует заметить, что рацематы, обладая различной кристаллической структурой, могут иметь температуру плавления и растворимость, сильно отличающиеся от аналогичных свойств отдельных энантиомеров. Известны примеры, когда смешение насыщенных растворов энантиомеров вызывало выпадение в осадок менее растворимого рацемата. Упомянутые различия соответствуют относительной легкости упаковки чередующихся лево- и правовращающих молекул в кристаллах рацемата по сравнению с образованием решетки только из право- или левовращающих молекул.

Б. Разделение через диастереомерные соединения. Если рацемическая смесь двух энантиомеров какого-либо хирального реагента вступает в реакцию с оптически неактивным соединением, то энантиомеры будут реагировать по отдельности, давая два оптических антипода. Это можно проиллюстрировать, проведя следующую аналогию: при соединении двух брусков,

обладающих правой и левой резьбой (энантиомеры), с симметричными брусками без резьбы получатся два образца, являющиеся зеркальными изображениями друг друга. Однако если рацемическая смесь реагирует с одним энантиомером другого хирального реагента, то два образовавшихся продукта уже не будут энантиомерами (как предмет и его зеркальное изображение), хотя они и останутся стереоизомерами. Стереоизомеры, не являющиеся зеркальным изображением друг друга, называются *диастереомерами*. Их физические свойства могут сильно отличаться, что позволяет отделять их друг от друга с помощью таких физических методов, как фракционная перекристаллизация, перегонка или хроматография.

Известным примером для иллюстрации образования диастереомеров может служить одевание правой перчатки на левую и правую руку, которые являются зеркальным изображением друг друга. Результирующее состояние (левая рука + правая перчатка) не является зеркальным изображением состояния





(правая рука + правая перчатка). Следует отметить, что реакция с энантиомером протекает значительно легче, чем аналогичный процесс с оптически неактивным веществом, вследствие различия в скоростях взаимодействия двух оптических антиподов с хиральным реагентом.

Реакция образования диастереомеров является основой для оптимального способа разделения рацемических смесей. При взаимодействии рацемата с «оптически чистым» хиральным реагентом (т. е. содержащим только один энантиомер) образующуюся смесь диастереомерных продуктов можно разделить

каким-либо физическим методом. Затем исходные энантиомеры регенерируются путем проведения реакции, обратной реакции получения диастереомеров. Таким образом, рацемическую смесь любой кислоты при взаимодействии с оптически чистым хиральным основанием можно превратить в кристаллические диастереомерные соли. Эти соли после разделения с помощью фракционной перекристаллизации обрабатывают минеральной кислотой и выделяют энантиомерные кислоты:

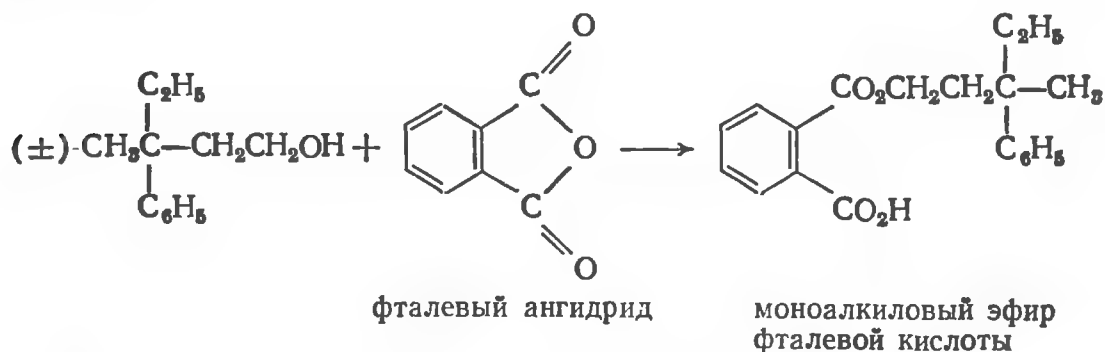
$(\pm)\text{-кислота} + (+)\text{-основание} \rightarrow (+)\text{-кислота} \cdot (+)\text{-основание} + (-)\text{-кислота} \cdot (+)\text{-основание}$

$(+)\text{-кислота} \cdot (+)\text{-основание} + \text{HCl} \rightarrow (+)\text{-гидрохлорид основания} + (+)\text{-кислота}$

$(-)\text{-кислота} \cdot (+)\text{-основание} + \text{HCl} \rightarrow (+)\text{-гидрохлорид основания} + (-)\text{-кислота}$

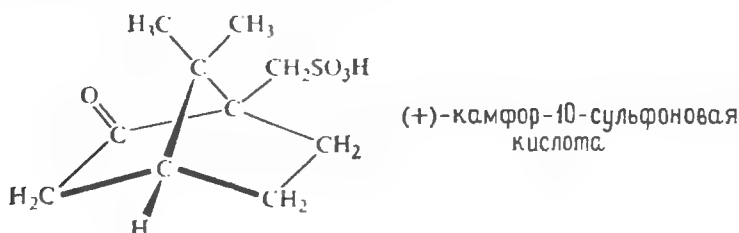
Такой метод разделения косвенно связан с другим, в котором природа является единственным богатым источником оптически чистых хиральных реагентов. Во многих случаях разделение рацематов произведено с помощью сложных оптически активных оснований биологического происхождения, для которых в природе существует только один энантиомер (например, хинин, цинхонин или стрихнин).

Соединения, не реагирующие непосредственно с этими основаниями, часто можно перевести в производные, которые затем образуют соли с хиральным природным реагентом. Таким образом рацемический спирт превращают в полуэфир двухосновной кислоты, например фталевой (бензол-1,2-дикарбоновой), а образовавшуюся карбоновую кислоту разделяют путем образования диастереомерных солей. После разделения хиральные эфиры гидролизуются с регенерацией энантиомерных спиртов.

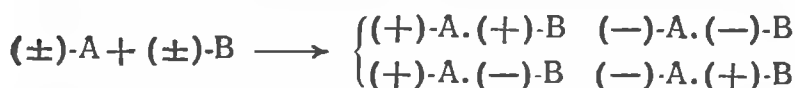


В принципе разделение рацемических смесей можно было бы проводить с помощью хроматографии, используя оптически активную неподвижную фазу, поскольку при адсорбции растворенного рацемата на хиральной неподвижной фазе будут

образовываться диастереомерные соединения «адсорбент — растворенное вещество». Один энантиомер рацемического растворенного соединения (менее прочно связанный) должен элюироваться с большей скоростью, чем другой. На практике этот способ разделения рацематов применялся с разной степенью успеха, в качестве хиральных адсорбентов использовались лактоза, крахмал, целлюлоза, оптически активный кварц. Бумажная хроматография также применялась для разделения рацемических смесей. При этом в качестве оптически активного адсорбента использовали либо целлюлозу самой бумаги, либо бумагу пропитывали некоторыми хиральными реагентами. Так, 2-аминофенилуксусная кислота $C_6H_5CHNH_2CO_2H$ была разделена с помощью хроматографии на бумаге, пропитанной (+)-камфор-10-сульфоновой кислотой.

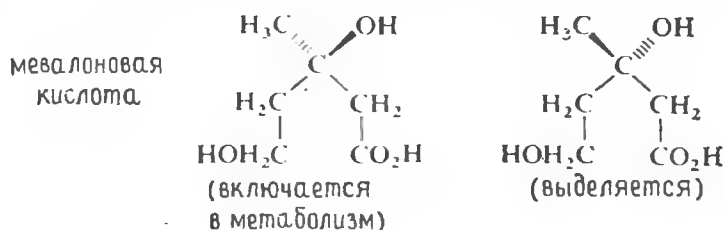


Если рацемическая смесь одного хирального реагента (А) реагирует с рацемической смесью второго хирального реагента (В), то образуются четыре продукта:



При таком расположении продуктов реакции горизонтальные пары являются энантиомерами, а вертикальные или диагональные пары — диастереомерами.

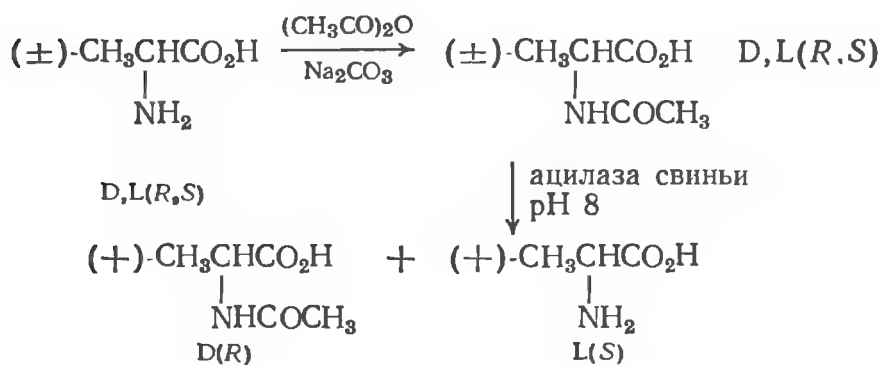
В. Биологическое разделение рацемических смесей. Если живой организм использует для питания рацемическую смесь, то, как установлено, очень часто в метаболизм включается только один энантиомер. При такой ситуации изомер, ненужный для живого организма, иногда можно выделить. Когда крысам скармливают рацемическую смесь мевалоновой кислоты (3,5-дигидрокси-3-метилпентановая кислота), то один оптический изомер полностью поглощается, а второй почти весь выделяется с мочой, из которой его можно регенерировать.



Аналогичным образом плесени или другие микроорганизмы используют в качестве питательной среды один энантиомер рацемической смеси. Однако этот способ разделения имеет некоторые неудобства. Соединения (независимо от того, ядовиты они или нет) усваиваются целиком, и, даже если метод работает, один из энантиомеров теряется навсегда.

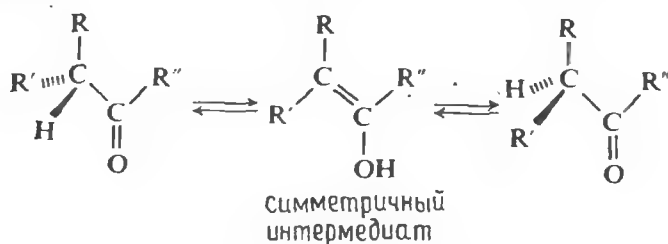
Описанный выше метод расщепления рацемических смесей на самом деле является еще одним примером выделения энантиомеров через диастереомеры. Реакции, осуществляемые в живых системах, контролируются белковыми катализаторами (ферментами), которые сами являются оптически активными соединениями. Способность организма включать в обмен веществ какое-либо вещество зависит от наличия ферментов, которые, прежде чем катализировать химическую реакцию, адсорбируют молекулы (гл. 21). Это превращение является составной частью процесса переваривания. Первоначальное образование фермент-субстратного комплекса — это еще один пример взаимодействия одного энантиомера хирального реагента (фермента) с рацематом. Тот энантиомер рацемического субстрата, который легче соединяется с ферментом, и будет предпочтительно вступать в обмен веществ.

Модифицируя этот метод разделения рацематов в более удобную форму, а именно используя очищенный фермент, можно устранить недостатки, связанные с применением живых систем. Так, амины можно разделить, превращая их в N-этанолпроизводное с последующим ферментативным гидролизом рацемического амида. Используя соответствующие условия, можно избирательно гидролизовать путем отщепления фермента один из энантиомеров амида, после чего останется смесь амина и амида, которую легко разделить с помощью стандартных химических методов, например:



Рацемизация. Установлено, что иногда при стоянии оптически чистые соединения медленно теряют свою оптическую активность, обратимо превращаясь в энантиомеры. Этот процесс,

в результате которого каждый энантиомер превращается в рацемическую смесь, называется рацемизацией. Рацемизация наступает, когда из энантиомеров может образоваться какое-либо симметричное соединение, которое затем возвращается к любой из альтернативных структур, являющихся зеркальными изображениями друг друга. Енолизация карбонильных соединений — именно такой процесс, в результате которого с очень большой скоростью происходит рацемизация простых кетонов типа $R'CHCOR''$.



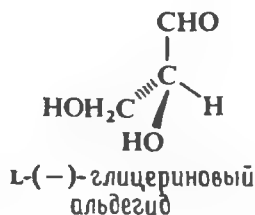
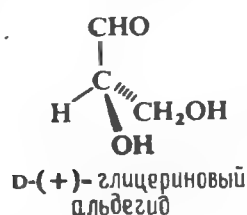
12.1. Обозначение хиральности символами D и L . Представление об абсолютной конфигурации*

Как уже было показано, наиболее важное наблюдаемое отличие одного энантиомера от другого связано с их различным действием на поляризованный свет. На протяжении более чем столетия после открытия оптической изомерии единственным неизменным способом обозначения различия между энантиомерами была ссылка на направление вращения плоскости света, с тех пор и используется $(+)$ - и $(-)$ -номенклатура. Хотя уже давно было ясно, что вращение поляризованного света обусловлено различной конфигурацией молекулы, не было способа определения абсолютной конфигурации (т. е. истинного пространственного расположения групп в молекуле). Очень скоро было обнаружено, что *нет простого соотношения между знаком вращения поляризованного света и конфигурацией молекулы*. Так, правовращающий спирт мог образовывать левовращающий ацетат и правовращающий бензоат или левовращающий амин мог дать правовращающий протонированный катион. Существует немало подобных примеров, где реакции, не изменяющие конфигурацию у асимметрического центра, дают продукты с другой оптической активностью по сравнению с активностью исходного вещества.

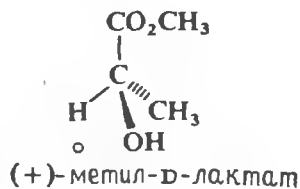
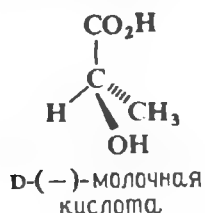
Несмотря на незнание истинного пространственного строения, все же удалось определить конфигурацию соединения,

* Стереοизомерные структуры, взаимопревращение которых требует разрыва и образования новых ковалентных связей, имеют различную *конфигурацию* [ср. молекулярные конформации, которые превращаются друг в друга за счет вращения вокруг связей (разд. 13.1)].

основываясь на химических взаимопревращениях, которые не затрагивают конфигурацию хирального центра. Так, хотя (+)-молочная кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ ($\alpha = +3,82^\circ$) при этерификации образует (—)-метиллактат $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{CH}_3$ ($\alpha = -8,25^\circ$), нет никаких оснований предполагать, что в процессе этого превращения изменяется конфигурация в положении 2. Если произвольно приписать (+)-молочной кислоте одну из двух возможных конфигураций, мы должны автоматически предположить точно такую же конфигурацию для (—)-метиллактата, а также для всех других эфиров, образующихся из (+)-молочной кислоты, независимо от их вращающей способности. По причинам, которые станут очевидны позже (гл. 17), в качестве стандарта был выбран правовращающий изомер глицеринового альдегида (разд. 5.2) с произвольно принятой конфигурацией (показана ниже), названный D-глицериновым альдегидом. Его энантиомер получил название L-глицериновый альдегид. В этих названиях символы D и L обозначают только конфигурацию и не имеют никакого отношения к оптическому вращению (их не следует путать с символами *d* и *l*).



Поскольку с помощью последовательных химических превращений, действительно взаимосвязывающих два соединения, можно показать, что конфигурация (+)-глицеринового альдегида и (—)-молочной кислоты одна и та же, то можно говорить о том, что (—)-молочная кислота и ее (+)-метилловый эфир (см. выше) имеют D-конфигурацию и изображаются следующими формулами:

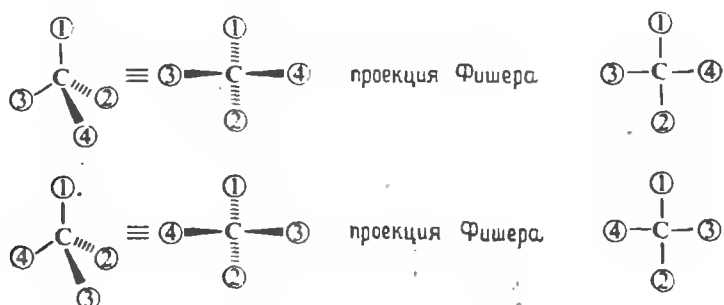


Когда недавно стало возможным определять абсолютную конфигурацию энантиомеров*, установили, что совершенно случайно было сделано правильное предположение о конфигу-

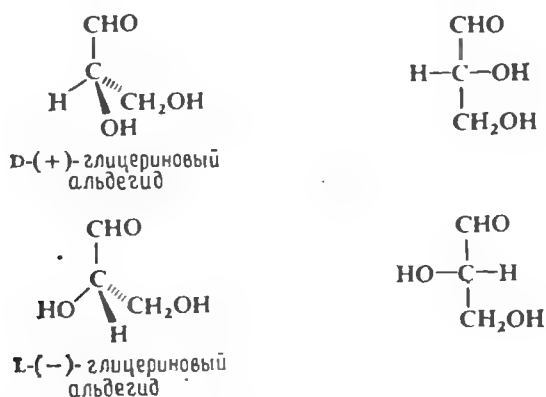
* Применение метода дифракции рентгеновских лучей на кристаллах позволило определить абсолютное расположение атомов в пространстве.

рации. Поэтому написанная выше проекционная формула отображает действительную абсолютную конфигурацию энантиомеров.

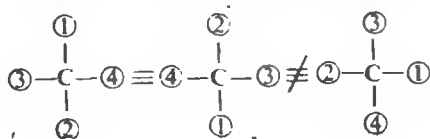
Проекции Фишера. В то время как для соединений, имеющих один или два хиральных центра, можно, используя вышеприведенные изображения на плоскости, довольно точно отразить их трехмерную структуру, для более сложных молекул это сделать не удастся. Для этой цели применяются изображения, называемые проекциями Фишера. Два энантиомера изображаются следующим образом:



Обычно в проекциях Фишера связи, находящиеся перед плоскостью бумаги, проектируются в горизонтальные связи, а связи, находящиеся за плоскостью бумаги, — в вертикальные связи. Таким образом, в формуле Фишера D-глицеринового альдегида гидроксильная группа расположена справа от углеродной цепи, которая изображается с альдегидной группой наверху. Для L-глицеринового альдегида, наоборот гидроксильная группа расположена слева от углеродной цепи:



При пользовании проекциями Фишера следует проявлять осторожность при повороте проекционных формул, например:

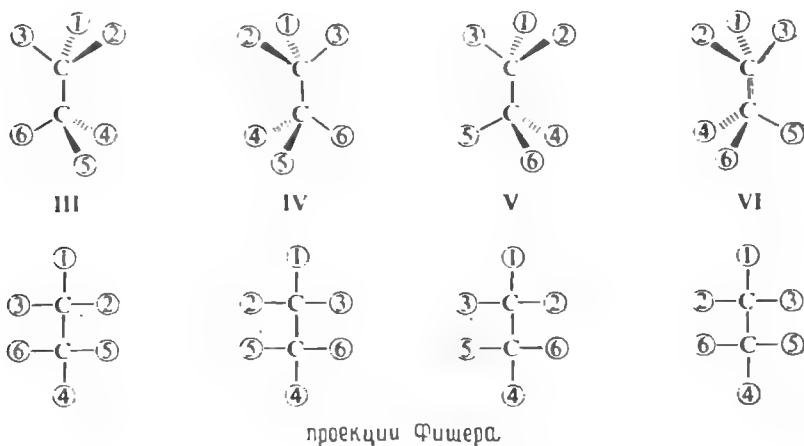


Иными словами, поворот формулы на 180° дает проекцию той же самой конфигурации, поворот на 90° дает проекцию энантиомера, поскольку обмен вертикальных и горизонтальных связей в проекции эквивалентен инверсии зеркального изображения трехмерной структуры.

12.2. Соединения с несколькими хиральными центрами

Поскольку для асимметрически замещенного атома углерода возможны две конфигурации, то для структуры, содержащей n таких асимметрических центров, должно быть 2^n стереоизомеров. Это максимальное число, однако в некоторых случаях число возможных изомеров может быть меньше этой величины.

Для соединения с двумя хиральными центрами, в которых асимметрически замещенные атомы имеют различные заместители, возможны четыре стереоизомера III—VI, структуры которых изображены ниже.

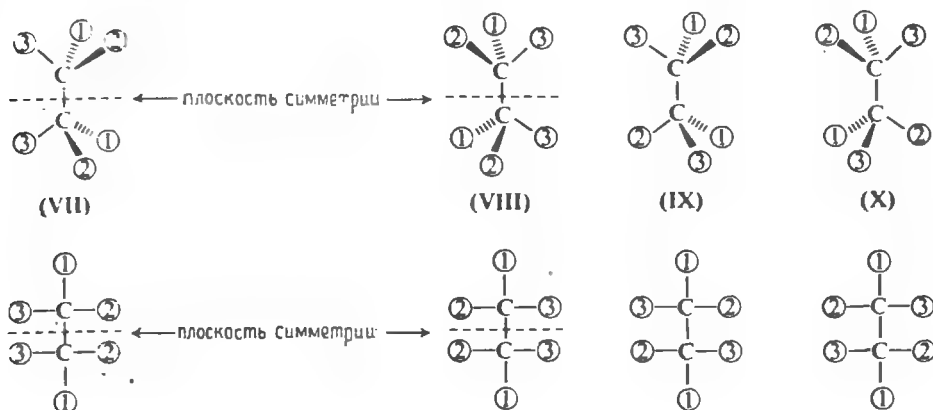


Соединения со структурами III и IV представляют собой энантиомеры, так же как V и VI. В общем случае для соединения с n хиральными центрами будет существовать 2^{n-1} энантиомеров.

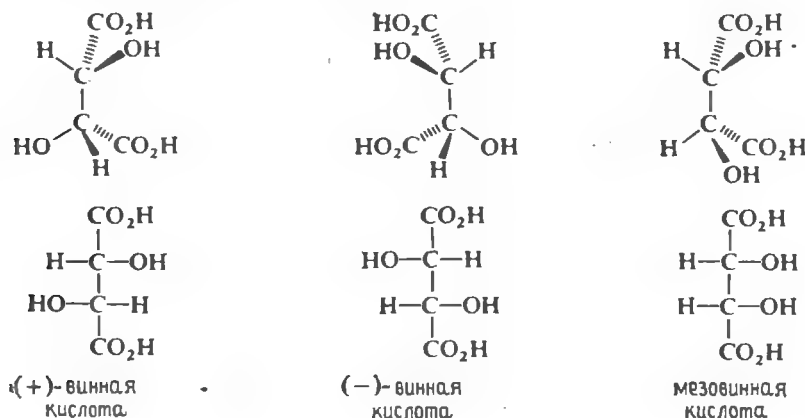
Для соединения с двумя хиральными центрами с идентичными заместителями возможно существование только трех стереоизомеров. Это можно увидеть, предполагая, что в структурах III—VI группа 1 идентична группе 4, 2—5 и 3—6. Тогда все четыре стереоизомера можно изобразить структурами VII—X, причем VII и VIII будут идентичными совмещаемыми структурами*, так как они имеют плоскость симметрии, пер-

* Использование молекулярных моделей помогает легче это увидеть.

пендикулярную связи С—С. Следовательно, в этом случае возможно существование только трех стереоизомеров, из которых два (IX и X) — энантиомеры и потому оптически активны и одна структура, изображенная формулой VII или VIII, — оптически неактивна, так как она совмещается со своим зеркальным изображением. Такой оптически неактивный стереоизомер обозначается префиксом «мезо».

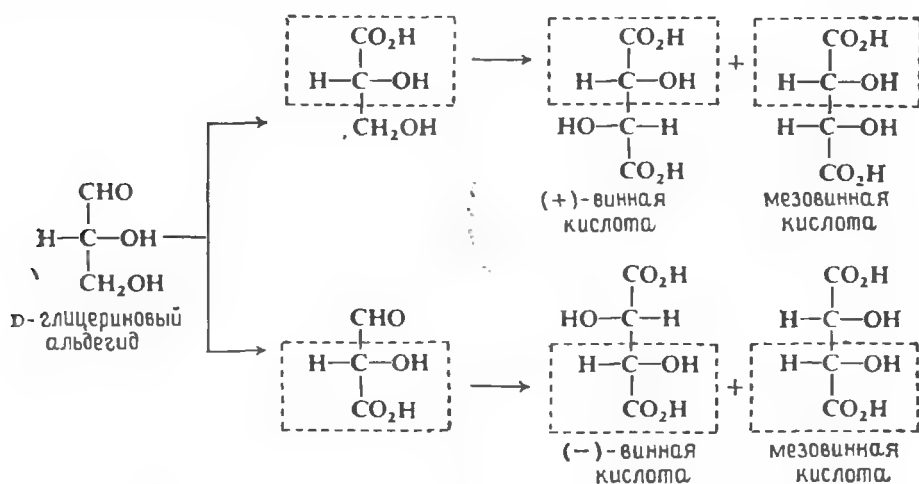


Винная кислота $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ служит хорошим примером этого явления. Существуют три стереоизомера, структура которых и проекции Фишера показаны ниже. В то время как (+)- и (—)-винные кислоты, будучи энантиомерами, обладают идентичными физическими свойствами, аналогичные свойства мезо-стереоизомера отличаются (разд. 15.1.5). Если при химической реакции функциональные группы мезо-формы реагируют с нарушением молекулярной симметрии, то образуются два энантиомерных продукта. Таким образом, мезовинная кислота дает два оптически активных энантиомерных монометиловых эфира $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, каждый из которых при дальнейшей этерификации образует один и тот же оптически неактивный диметиловый эфир $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{CH}_3$.

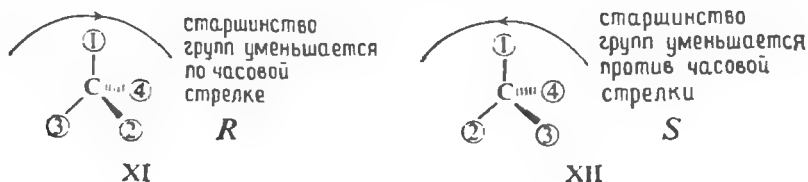


12.3. Обозначение хиральности символами *R* и *S* (правила Кана — Ингольда — Прелога)

Использование символов *D* и *L* проекций Фишера для обозначения абсолютной конфигурации имеет ряд неудобств, связанных с необходимостью устанавливать структурное родство с глицериновым альдегидом. В некоторых случаях одну и ту же хиральную структуру одинаково легко можно отнести как к *D*-, так и к *L*-глицериновому альдегиду в зависимости от выбранного пути гипотетического химического превращения. Винная кислота является как раз таким примером. На приведенной ниже схеме показано, как (+)- или (—)-винную кислоту можно получить путем превращений из *D*-глицеринового альдегида, сохраняя его конфигурацию во всей последовательности реакций (N. В. Изображенные химические превращения — гипотетические, в каждой схеме пунктирная рамка ограничивает хиральный центр, конфигурация которого совпадает с конфигурацией *D*-глицеринового альдегида.)



В настоящее время предложен более систематический метод обозначения абсолютной конфигурации. Если атом углерода связан с четырьмя различными группами (1—4) и при этом выбрана произвольная последовательность старшинства этих заместителей, то две конфигурации асимметрически замещенного атома можно различить, рассматривая тетраэдр со стороны, противоположной младшей группе (т. е. 4). В одном случае три оставшиеся группы расположатся в порядке уменьшения старшинства по часовой стрелке (XI), а в другом —



против часовой стрелки (XII). Такие конфигурации обозначаются символами *R* (от *rectus* — правый) и *S* (от *sinister* — левый) соответственно.

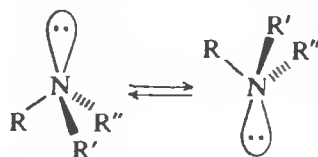
Согласно произвольно принятым правилам старшинства групп, самой старшей группой, связанной с хиральным центром, является атом с наибольшим атомным номером (например, следующие атомы расположены в порядке уменьшения их старшинства; I, Br, Cl, SH, F, OH, NH₂, CH₃, H). Водород следовательно, всегда самый младший заместитель. Если хиральный центр соединен с двумя изотопами одного и того же атома, то большим старшинством обладает более тяжелый изотоп (например, T > D > H и ¹⁴C > ¹³C > ¹²C). Если две группы имеют одинаковые атомы, соединенные с хиральным центром, то различие между этими группами ищут, сравнивая номера атомов следующего слоя (например, CH₂Cl > CH₂OH > CH₂CH₃ > CH₃). Если при этом придется сравнивать более чем один атом с самым большим атомным весом, то старше будет та группа, у которой будет больше одинаковых атомов во втором слое [например, C(CH₃)₃ > CH(CH₃)₂ > CH₂CH₃]. Кроме того, двоевязанные атомы считаются два раза, троевязанные — три (например, —C≡CH > —CH=CH₂ > —CH₂CH₃; CO₂H > CHO > CH₂OH). Если и при этом не удастся определить последовательность старшинства, то принимаются в расчет атомные номера следующего слоя атомов. Важно понять, что процесс определения старшинства заместителей сразу прекращается, как только найдено любое различие между группами, независимо от атомных номеров и повторяемости атомов, находящихся в следующем слое. Так, CH(CH₃)₂ > CH₂CBr₃, поскольку у первой группы два атома углерода во втором слое, в то время как у второй — только один углеродный атом.

Хотя химики почти всегда пользуются этой номенклатурой, но она не полностью вытеснила более старое *d,l*-обозначение для простых биологических молекул. При дальнейшем изложении в данной книге абсолютные конфигурации будут описываться в терминах проекций Фишера с использованием, где возможно, как *d,l*-, так и *R,S*-номенклатуры, поскольку *d,l*-система, несмотря на свои неудобства, вероятно, все же будет употребляться в биологии.

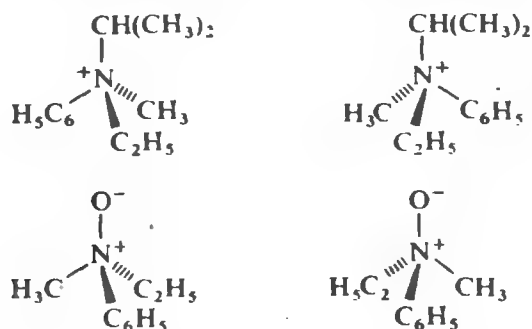
12.4. Асимметрическое замещение иных атомов, чем углерод

Хотя до сих пор оптическая изомерия описывалась исключительно на примере соединений углерода, потенциально любой тетраэдрически замещенный атом является источником хиральности.

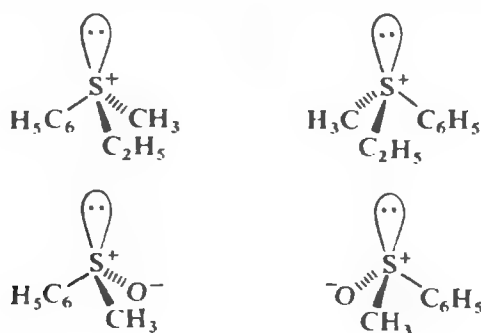
Аммиак и амины имеют искаженную тетраэдрическую структуру (разд. 1.2), где функцию четвертого заместителя исполняет свободная электронная пара. Эти соединения чрезвычайно быстро инвертируются, так что хотя хиральность и может присутствовать в этих структурах, но выделить энантиомеры никогда не удастся. Четвертичные аммониевые катионы и N-оксиды третичных аминов имеют устойчивую конфигурацию, поэтому их энантиомеры можно разделить.



меры никогда не удастся. Четвертичные аммониевые катионы и N-оксиды третичных аминов имеют устойчивую конфигурацию, поэтому их энантиомеры можно разделить.



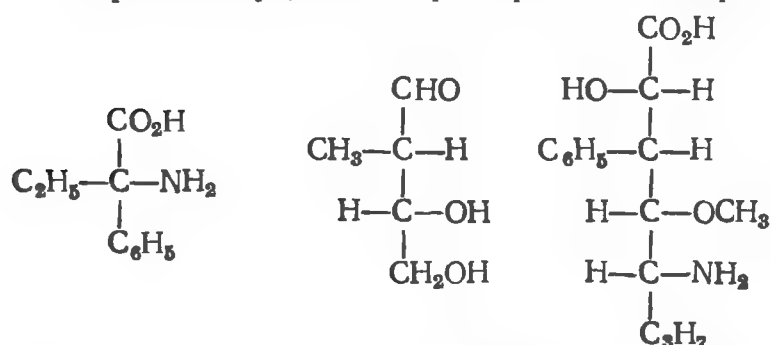
Сульфониевые катионы (разд. 5.7) обладают тетраэдрической конфигурацией, но в отличие от аминов инвертируются с трудом. Сульфоксиды (разд. 5.7) также имеют стабильные тетраэдрические конфигурации. Представители обоих типов соединений были разделены на соответствующие энантиомеры.



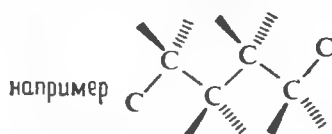
Задачи

1. Нарисуйте «трехмерные» схемы, показывающие все возможные конфигурации следующих молекул: CH_3CHBrCN , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{NH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{SCH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$. Обозначьте в каждом случае хиральность в соответствии с правилами Кана — Ингольда — Прелога.
2. Если один изомер кетона $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COC}_6\text{H}_5$ встряхивать с водным раствором карбоната натрия, то наступит рацемизация. Если кетон встряхивать с раствором карбоната натрия в D_2O , то скорость рацемизации и ско-

- рость дейтериевого внедрения будут одинаковы. Объясните это наблюдение.
3. Изобразите «трехмерные» схемы, показывающие конфигурации хиральных центров молекул, для которых проекции Фишера приведены ниже.



Для последней молекулы, возможно, будет более удобна проекционная формула, построенная на основе зигзагообразной углеродной цепи



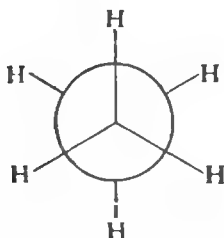
4. Нарисуйте проекции Фишера для всех стереоизомерных форм $\text{CH}_2\text{Br}(\text{CHBr})_2\text{CH}_2\text{Br}$ и $\text{CH}_2\text{Br}(\text{CHBr})_3\text{CH}_2\text{Br}$. Обозначьте все оптически неактивные *мезо*-стереоизомеры, все пары стереоизомеров, являющихся энантиомерами, и одну пару диастереомеров.

Сtereoхимия. II. Конформационная и *цис — транс*(геометрическая)-изомерия

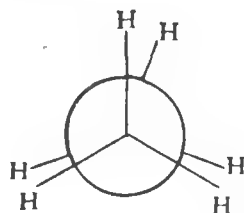
13.1. Конформационная изомерия молекул с открытыми цепями

Имеется немало оснований для предположения, что в простых молекулах с открытыми цепями возможно легкое вращение вокруг простых связей, и оно действительно осуществляется. Так, в этане две метильные группы независимо вращаются вокруг центральной σ -связи, давая бесконечное число *конформаций** молекулы этана. Хотя подобное вращение происходит очень легко, число конформаций не безгранично. Конформации молекул этана незначительно отличаются по своей энергии в соответствии с различным разделением водородных ядер, расположенных у соседних атомов углерода, а также из-за последовательного изменения во время вращения взаимодействия между электронными облаками связей $C-H$. Ниже приведены проекции Ньюмена для молекул этана:

Проекция Ньюмена для молекулы этана



заторможенная конформация,
максимальное $H \cdots H$ разделение,
самая низкая энергия

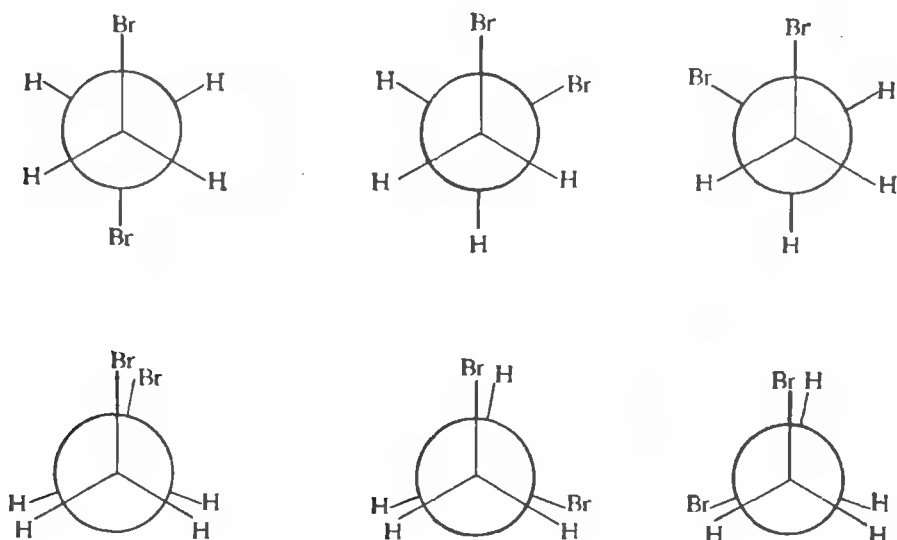


засланенная конформация,
минимальное $H \cdots H$ разделение,
самая высокая энергия

Различное конформационное состояние молекул, в особенности состояния с максимальной и минимальной энергиями, лучше всего можно проиллюстрировать с помощью *проекций Ньюмена* — наглядного изображения молекул, рассматриваемых вдоль связи, вокруг которой происходит вращение. На переднем плане этих проекций располагаются три связи с ближайшим к читателю углеродным атомом, окружность вокруг которого

* Различные конформации молекулы могут взаимопревращаться только за счет вращения вокруг связей, т. е. без разрыва и образования новых химических связей (ср. «конфигурация», разд. 12.1).

обозначает электронное облако σ -связи. Три связи более удаленного от читателя атома углерода проектируются от края электронного облака. На проекции хорошо видна относительная ориентация связей $C-H$ вокруг связи $C-C$. Можно легко различить и просто нарисовать конформацию с самой высокой энергией («заслоненная») и с самой низкой энергией («заторможенная»).

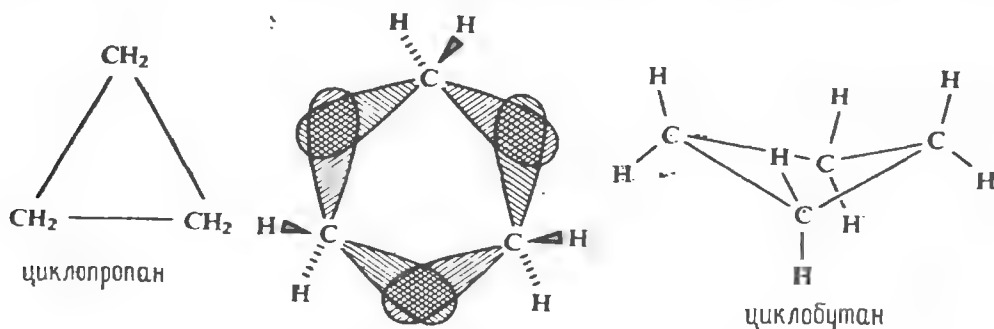


Взаимодействие, обуславливающее небольшое различие в энергии между крайними конформационными положениями этана, становится более ощутимым для молекул с объемными заместителями у атома углерода. Так, 1,2-дибромэтан имеет три заторможенные конформации, одна из которых с максимальным разделением объемных атомов брома имеет самую низкую энергию, и три заслоненные конформации, где наибольшей энергией обладает та структура, у которой две связи $C-Br$ находятся в заслоненном положении, что приводит к самому тесному сближению больших атомов брома. В каждый момент времени в образце этого соединения наиболее существенная часть молекул находится в конформационных состояниях, близких к конформациям с самой низкой энергией, и только мельчайшая доля молекул имеет структуру заслоненных конформаций с высокой энергией. Точно такие же рассуждения применимы для любой системы с простыми связями, где может осуществляться свободное вращение. Выбор предпочтительной конформации, сделанный на примере молекул дибромэтана, также хорошо можно использовать для конформеров, образующихся при вращении вокруг центральной связи бутана. В тех случаях, когда химические свойства этих или других соединений зависят от точной формы молекулы, конформационный выбор может оказаться очень важным для определения направления или скорости реакции.

13.2. Конформационная изомерия циклических систем

Конформационные особенности молекул с открытыми цепями, описанные выше, могут оказывать значительное влияние на форму небольших циклических молекул и их производных, что и будет кратко рассмотрено в настоящем разделе. Вообще низшие циклоалканы служат модельными соединениями для трех-, четырех-, пяти- и шестичленных колец. В этих структурах невозможно свободное вращение вокруг простых связей, образующих цикл, однако в четырехчленных и больших кольцах существует ограниченная возможность вращательного движения.

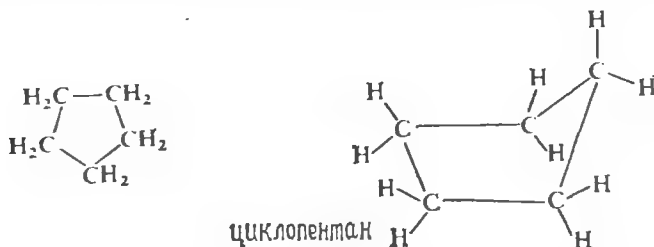
Циклопропан имеет плоское кольцо, так как три точки определяют плоскость. Если предположить, что валентные связи между углеродными атомами располагаются линейно между ядрами углерода, то угол связи $C-C-C=60^\circ$, что значительно меньше валентного угла тетраэдрически замещенного углерода, равного $109,5^\circ$. Альтернативно можно считать, что малые циклы образуются за счет менее оптимального перекрывания орбита-



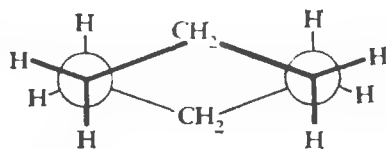
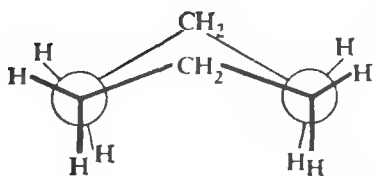
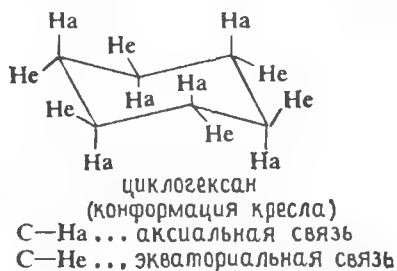
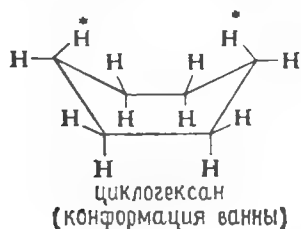
лей, как показано на приведенной выше схеме. Установлено, что циклопропан — очень реакционноспособный углеводород (каталитическая гидрогенизация превращает его в пропан); при этом говорят, что он имеет «напряженное» кольцо. Расположенные вокруг плоского цикла соседние связи $C-H$ неизбежно будут иметь заслоненную конформацию.

Если циклобутан имеет плоское строение, то он должен иметь угол $C-C-C=90^\circ$. Однако установлено, что его молекула слегка изгибается, образуя двугранный угол приблизительно 170° . Хотя этот изгиб уменьшает угол $C-C-C$ до значения чуть меньше 90° , увеличивая тем самым напряжение в плоском цикле, но он частично снимает невыгодное заслоненное взаимодействие между соседними связями $C-H$ в плоской конформации циклобутана. Небольшое вращение вокруг связей цикла будет превращать циклобутан в две изогнутые структуры. Циклобутан менее напряжен, чем циклопропан, и поэтому менее реакционноспособен; он инертен в реакции гидрогенизации, как и все большие циклоалканы.

Плоское кольцо из пяти углеродных атомов должно иметь $\angle \text{C—C—C} = 108^\circ$, который очень близок к тетраэдрическому углу. Для уменьшения заслоненного C—H -взаимодействия циклопентан принимает слегка изогнутую структуру, до некоторой степени напоминающую открытый конверт с поднятым клапаном. Здесь так же, как в циклобутане, ограниченное вращение вокруг связей цикла приводит к образованию серии геометрически идентичных конформаций, в которых различные атомы углерода занимают положение, выступающее над плоскостью.



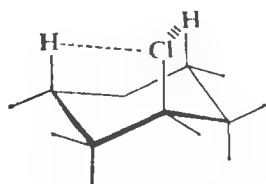
Если циклогексан имеет правильное плоское кольцо, построенное из углеродных атомов, то угол C—C—C должен быть равен 120° , что значительно больше тетраэдрического угла. Поскольку изгиб плоского кольца приводит к уменьшению углов, циклогексан принимает искаженные структуры, в которых $\angle \text{C—C—C} = 109,5^\circ$. Возможны две такие конформации, которые



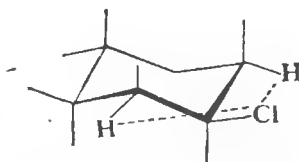
Проекция Ньюмена

называются «ванна» («лодка») и «кресло». На самом деле конформация ванны имеет малое значение, поскольку в этой структуре два водородных атома (обозначенные звездочкой) сближаются настолько, что их электронные облака перекрываются, вызывая сильное отталкивание. Кроме того, все соседние связи C—H вдоль сторон ванны находятся в заслоненном положении. Все это вместе придает конформации ванны большую энергию, чем альтернативной конформации кресла. Таким обра-

зом, при комнатной температуре только одна из тысячи молекул циклогексана имеет конформацию ванны. В конформации кресла «несвязевые взаимодействия» с соседними CH_2 -группами, находящимися в заторможенном состоянии, минимальны. В молекуле циклогексана формы кресла можно различить два типа ориентации связей $\text{C}-\text{H}$: шесть связей $\text{C}-\text{H}$ лежат параллельно оси кольца (аксиальная ориентация), а другие шесть направлены в сторону от кольца (экваториальная ориентация). В результате в принципе могут существовать два изомерных монозамещенных циклогексана; например, хлороциклогексан в одном случае имеет аксиальный заместитель, а в другом — экваториальный заместитель. Действительно, оба они существуют и быстро взаимопревращаются за счет ограниченного вращения вокруг связей цикла, в результате чего одна креслообразная конформация переходит в другую через промежуточное образование конформации ванны. Обычно конформация, в которой замещающая группа занимает аксиальное положение, энергетически менее выгодна, чем экваториальный конформер. При аксиальной ориентации заместителя из-за близкого расположения с той же стороны цикла аксиального водородного атома (или другой группы) происходит отталкивающее перекрывание электронных облаков. При экваториальной ориентации соответствующие взаимодействия с соседними, но более удаленными экваториальными атомами водорода менее значительны. Поэтому молекула замещенного циклогексана стремится принять конформацию кресла, в которой заместитель (или для более замещенных производных — самый большой заместитель) имеет экваториальную ориентацию. Если шестичленный цикл содержит очень большую замещающую группу, такую, например, как *трет*-бутил $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, то она фактически закрепляет циклогексановое кольцо в той креслообразной конформации, при которой объемная группа занимает экваториальное положение.



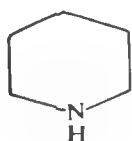
сильное несвязевое
взаимодействие



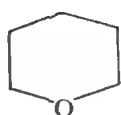
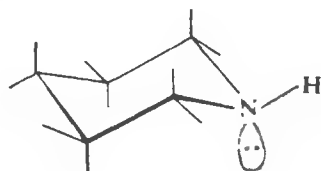
слабое несвязевое
взаимодействие

Поскольку трехвалентный азот и двухвалентный кислород имеют приблизительно такие же валентные углы, как sp^3 -гибридизованный углерод (разд. 1.2), то приведенные выше соображения вполне применимы к шестичленным кольцам, содержащим атомы азота или кислорода. Пиперидин и тетрагидропиран

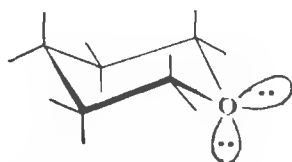
принимают креслообразные конформации, подобно циклогексану, в котором связи С—Н заменены свободными электронными парами, расположенными у гетероатомов.



пиперидин



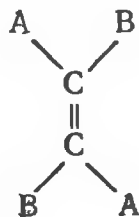
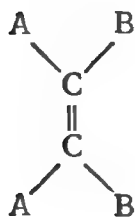
тетрагидропиран



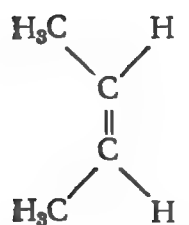
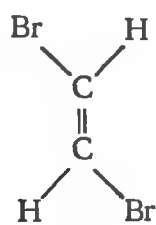
Известны насыщенные кольца, содержащие семь или более атомов углерода. Они имеют изогнутую структуру, где все $\angle \text{C—C—C} = 109,5^\circ$. Однако гибкость колец значительно усложняет описание их стереохимии.

13.3. цис — транс-Изомерия в молекулах, содержащих двойные связи

Описанное выше свободное вращение вокруг σ -связей, являющееся характерной особенностью насыщенных соединений с открытыми цепями, вокруг двойных связей осуществляется с трудом. В молекуле, содержащей двойную связь, σ -связь имеет обычную аксиальную симметрию; p -орбитали соседних углеродных атомов расположены параллельно в пространстве, что необходимо для достижения максимального перекрывания при образовании π -связи. Любое независимое вращение групп, соединенных двойной связью, будет изменять это оптимальное расположение p -орбитали, тем самым уменьшая степень перекрывания. Для осуществления свободного вращения π -связь должна быть разорвана. Разрыв химической связи требует затраты большого количества энергии, именно поэтому молекулы типа (А) (В) $\text{C}=\text{C}$ (А) (В) могут существовать в виде двух различных конфигураций:



Такие структуры часто можно выделить или разделить как индивидуальные соединения с различными химическими и физическими свойствами. Для обозначения этих изомеров часто используются префиксы *цис* или *транс*: *цис* применяется для обозначения соединения, в котором одинаковые группы находятся по одну сторону плоскости π -связи, а *транс* описывает изомер, в котором одинаковые группы находятся по разные стороны плоскости. Этот способ неудобен для обозначения соединений, в которых с двоевязанными атомами соединены четыре различные группы. Для описания конфигурации таких типов молекул вместо использования префиксов *цис* и *транс* в систематической номенклатуре применяют обозначения *E*, *Z* (разд. 13.3.1). Однако приставки *цис* или *транс* по-прежнему часто применяются в тривиальных (т. е. несистематических) названиях.

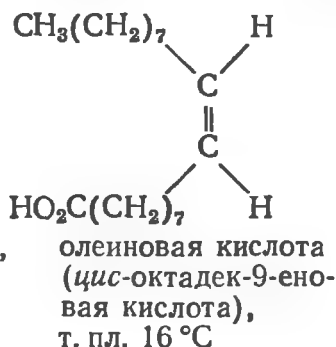
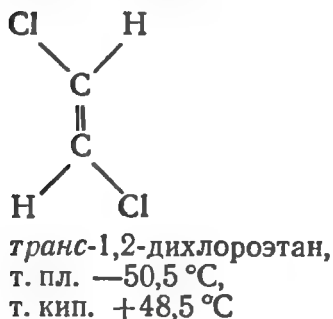
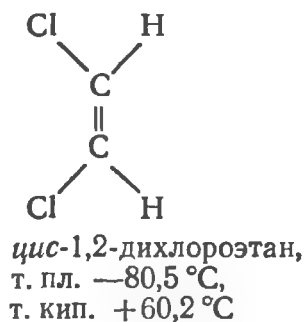
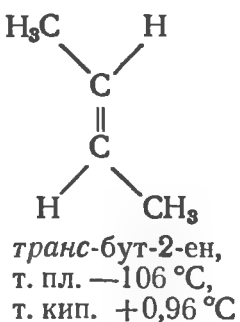
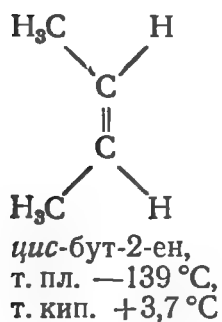
*цис*-бут-2-ен*транс*-1,2-дибромозтан

цис—*транс*-Изомеры* могут и действительно отличаются по своим химическим и физическим свойствам. Поскольку в твердом состоянии кристаллические решетки изомеров построены из частиц разной формы, неудивительны отличия и в растворимости, и в температуре плавления, что является отражением различной устойчивости кристаллических решеток.

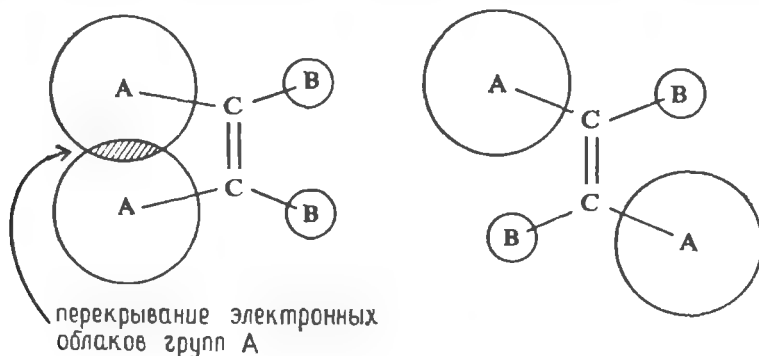
Часто в простых случаях *транс*-изомер имеет более высокую температуру плавления и меньшую растворимость по сравнению с *цис*-изомером, поскольку более симметричная *транс*-молекула упаковывается лучше, чем менее симметричная молекула с одинаковыми заместителями в *цис*-положении. Учитывая эти различия, обычно можно разделить *цис*-*транс*-изомеры с помощью таких физических методов, как фракционная перегонка, фракционная перекристаллизация и хроматография. Простые *цис*—*транс*-изомеры не влияют на поляризованный свет, хотя в сложных молекулах геометрическая и оптическая изомерии могут существовать одновременно. Ниже приведены физические свой-

* Иногда их рассматривают как *цис*—*транс*-диастереомеры, поскольку они являются стереомерами, не обладающими свойствами энантиомеров (гл. 12).

ства некоторых *цис*—*транс*-изомеров:



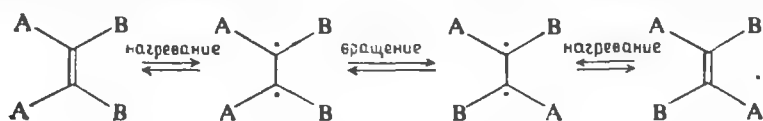
Теплоты образования *цис*—*транс*-изомеров из элементов совсем необязательно должны быть одинаковыми. Причину этого можно установить при сравнении двух изомеров соединения $(\text{A})(\text{B})\text{C}=\text{C}(\text{A})(\text{B})$, где А — более объемная группа, чем В (например, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $\text{ICH}=\text{CHI}$). В *цис*-изомере две



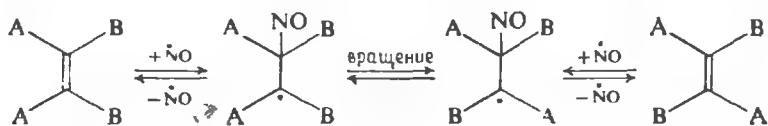
большие группы А находятся на близком расстоянии, что приводит к перекрыванию их электронных облаков и взаимному отталкиванию. Это делает *цис*-изомер менее стабильным, чем *транс*-изомер, в котором по соседству находятся большая и маленькая группы. Аналогичное рассуждение можно использовать для объяснения зависимости величины дипольного момента от взаимного расположения А и В. Установлено, что в простых случаях *транс*-изомер является более стабильным, чем *цис*-изомер.

Взаимопревращение *цис*—*транс*-изомеров требует разрыва и образования новой химической связи. В случаях, когда изо-

мерия обусловлена наличием двойной связи и при взаимопревращении разрывается π -связь, используемый метод зависит от того, менее стабильный изомер превращается в более стабильный или наоборот. Обычно при нагревании менее устойчивый *цис*-изомер сравнительно легко превращается в более стабильный *транс*-изомер. Реакция осуществляется, по-видимому, через стадию образования бирадикального промежуточного соединения, возникающего при гомолитическом разрыве π -связи. В таком интермедиате может происходить свободное вращение групп, ранее связанных двойной связью, поскольку они теперь соединены только простой (σ) связью. Образование π -связи

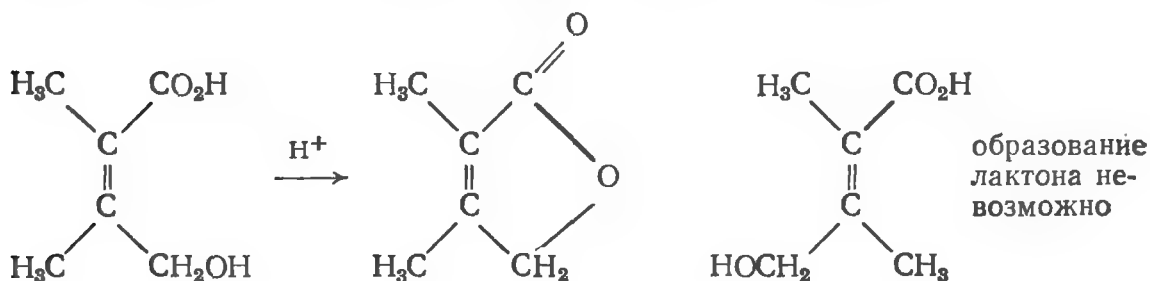


может привести к любому изомеру, но равновесие будет благоприятствовать возникновению более стабильного продукта (т.е. обладающего более низкой энергией образования). Если теплоты образования изомеров различаются на 11 Кдж/моль, равновесная смесь содержит только 1% менее стабильного изомера. Подобное рассуждение можно провести для объяснения взаимопревращения *цис*—*транс*-изомеров в присутствии следов брома или монооксида азота. Предполагается, что монооксид азота (устойчивая молекула с одним неспаренным электроном) присоединяется к двойной связи, давая частицу, в которой может осуществляться свободное вращение. Последующее образование новой двойной связи за счет выброса монооксида азота может дать любой изомер. Атомы брома вызывают аналогичное превращение *цис*—*транс*-изомеров; образующаяся при этом равновесная смесь имеет такой же состав, как при термическом процессе.



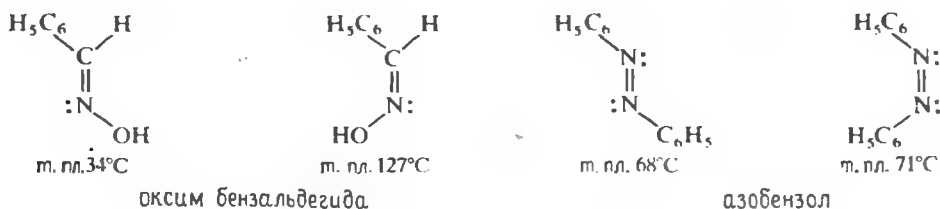
Для превращения более стабильного изомера в менее стабильный его обычно облучают ультрафиолетовым светом. Поглощение света в ультрафиолетовой области спектра вызывает образование электронно-возбужденных частиц, соответствующих бирадикальному интермедиату термического превращения. В этом возбужденном состоянии может осуществляться свободное вращение. Последующее образование двойной связи дает оба изомера. Образующаяся при этом равновесная смесь имеет иной состав, чем термическая равновесная смесь. Облучение чистого образца любого изомера приводит к образованию смеси двух форм, которые можно разделить обычными методами.

Хотя химические свойства *цис*—*транс*-изомеров могут заметно отличаться, дать общую характеристику подобных различий не представляется возможным, поскольку они всецело зависят от природы функциональной группы, находящейся в молекуле. Однако существует одно общее отличие между *цис*- и *транс*-формами — это способность *цис*-изомера, содержащего соответствующие заместители по одну сторону от плоскости π -связи, образовывать циклическое производное, например:



Когда функциональные группы расположены по разные стороны плоскости двойной связи (*транс*-форма), они находятся слишком далеко друг от друга, чтобы прошло взаимодействие. Подобные реакции ранее часто использовались для определения конфигурации геометрических изомеров.

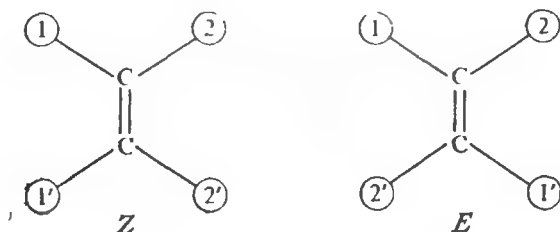
цис—*транс*-Изомерия не ограничивается соединениями, имеющими двоевсвязанные атомы углерода, она существует также в соединениях со связями $C=N$ и $N=N$. Примеры изомерии в таких соединениях приведены ниже. Поскольку химия этих функциональных групп в данной книге детально не рассматривалась, то дальнейшие различия между изомерами описываться не будут.



13.3.1. Обозначение конфигураций с помощью символов *E* и *Z*

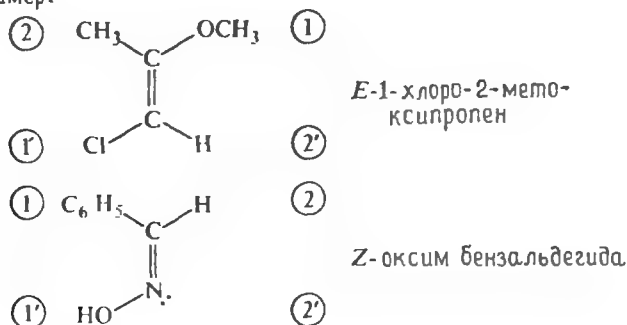
Путаница, возникающая при определении точного значения префиксов *цис* и *транс*, а также трудности, связанные с их использованием для двоевсвязанной системы с четырьмя заместителями, не обладающими очевидной взаимосвязью (например,

$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CClBr}$), привели к появлению нового метода для обозначения конфигурации. Он основан на правилах Кана — Ингольда — Прелога, применяемых для обозначения хиральности (разд. 12.3). С помощью этих правил можно определить порядок старшинства заместителей на каждом конце двоевзязанной системы. При этом возможно образование следующих структур:



Конфигурации, в которых более старшие заместители располагаются на одном и том же конце системы, обозначаются как *Z* (нем. *zusammen* — вместе), а альтернативная — как *E* (нем. *entgegen* — напротив). Эта система обозначения может быть использована для *цис — транс*-изомеров, содержащих не только связи $\text{C}=\text{C}$. В тех случаях, когда один из двоевзяванных атомов имеет свободную пару электронов, свободная пара рассматривается как заместитель, более младший, чем H

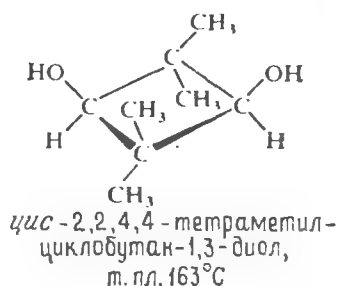
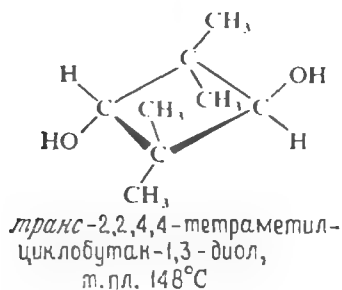
например:



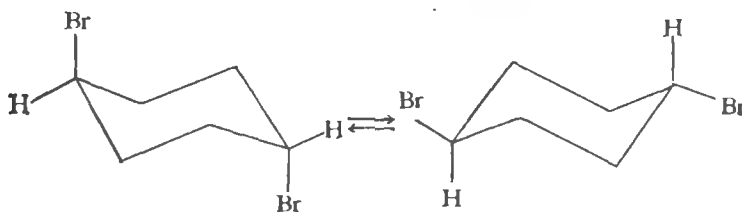
13.4. *цис — транс*-Изомерия в циклических системах

Свободное вращение вокруг связей ограничено не только в молекулах, содержащих двойные связи. В насыщенных циклических углеводородах вращение вокруг σ -связей, образующих кольцо, затруднено, поскольку вызывает деформацию длин связей и валентных углов. В этом случае также могут образоваться *цис — транс*-изомеры с различной ориентацией заместителей относительно плоскости кольца. Это можно проиллюстрировать на примере 2,2,4,4-тетраметилциклобутан-1,3-диола. Физические и химические свойства этих стереоизомерных соединений различ-

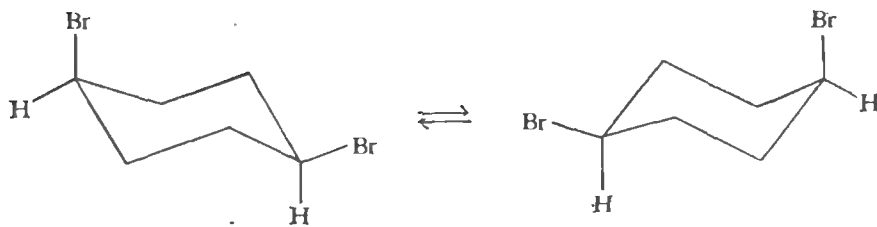
ны, но оптической активностью они не обладают, так как обе молекулы имеют плоскость симметрии (плоскость бумаги).



Большое кольцо циклогексана обладает значительной гибкостью, что приводит к взаимопревращению между альтернативными креслообразными конфигурациями каждого изомера. Однако *цис*-дизамещенный циклогексан не может превратиться в *транс*-изомер только за счет процесса поворачивания, например для 1,4-дибромоциклогексана:



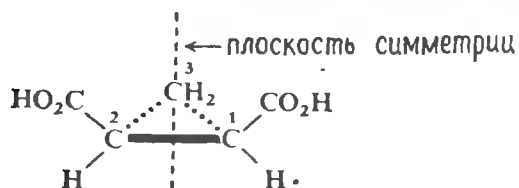
транс-1,4-дибромоциклогексан



цис-1,4-дибромоциклогексан

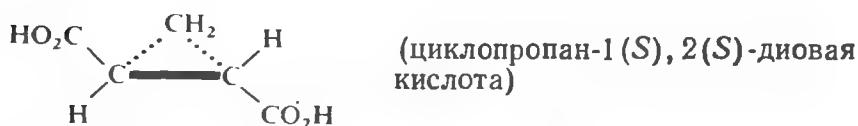
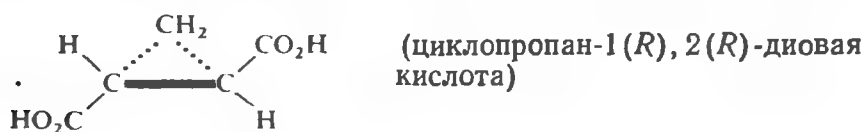
В этих примерах оба стереоизомера обладают плоскостью симметрии, исключающей энантиомерию.

Более сложная ситуация складывается в случае таких соединений, как, например, циклопропан-1,2-диовые кислоты:



(циклопропан-1 (*R*), 2 (*S*)-диовая кислота)

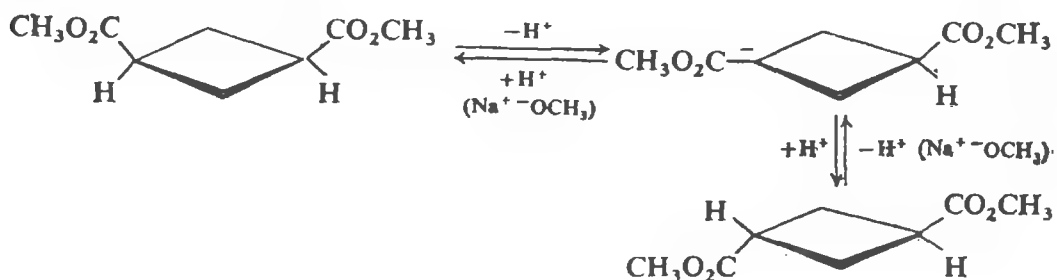
цис-циклопропан-1,2-диовая кислота, т. пл. 139°C, pK_1 3,40



энантиомерные *транс*-циклопропан-1,2-диовые кислоты, т. пл. 175 °С, pK_a 3,68

цис-Изомер имеет плоскость симметрии [перпендикулярную кольцу, проходящую через С(3) и делящую пополам связь между С(1) и С(2)] и поэтому оптически неактивен. *транс*-Изомер не имеет плоскости симметрии и потому существует в энантиомерных формах. В то время как химические и физические свойства (кроме вращения поляризованного света) энантиомерных *транс*-дикарбоновых кислот одинаковы, свойства *цис*-изомера отличны от свойств любого из *транс*-соединений. Хотя структуры здесь выглядят довольно сложно, можно видеть, что циклопропан-1,2-диовые кислоты являются еще одним вариантом общего случая молекулы с двумя идентичными хиральными центрами, ранее проиллюстрированного на примере винных кислот (разд. 12.3). Подобные рассуждения применимы к *цис*- и *транс*-1,2- или *цис*- и *транс*-1,3-дизамещенным циклогексанам.

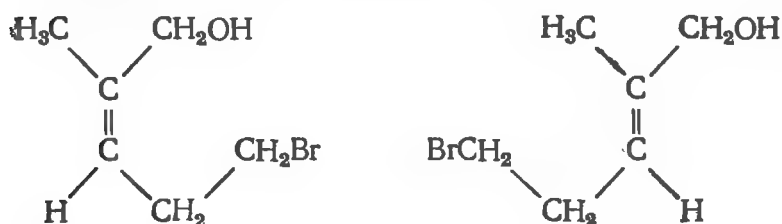
Общих методов взаимопревращения *цис*—*транс*-изомеров циклических систем не существует. Действие тепла, света или монооксида азота, которые влияют на π -связь непредельных соединений, обычно неэффективно для насыщенных молекул. Взаимопревращение с помощью химических методов иногда можно осуществить в зависимости от функциональных групп, присутствующих в молекуле. Так, диметил-*цис*-циклобутан-1,3-дикарбоксилат можно превратить в *транс*-изомер в присутствии сильного основания через стадию образования промежуточного енолят-аниона, однако *цис*-1,3-диметилциклобутан в этих условиях не реагирует, так как соответствующий промежуточный анион не образуется.



Химические различия между *цис*- и *транс*-изомерами зависят от природы функциональной группы, присутствующей в молекуле. Так же как для *цис*—*транс*-изомеров ненасыщенных молекул, образование циклических производных обычно используется для выбора между альтернативными конфигурациями.

Задачи

1. Для бут-2-ена известны *цис*- и *транс*-изомеры, в то время как для циклогексана существует только *цис*-форма. Объясните.
2. Как можно различить следующие два соединения с помощью химических методов?



3. Два изомерных соединения предположительно являются *цис*—*транс*-изомерами $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$. Как можно попытаться доказать это с помощью химических методов?
4. Изобразите по две конформации кресла для *цис*-1,3-диметилциклогексана и *транс*-1,2-диметилциклогексана. Определите в каждом случае, какой конформер обладает самой низкой энергией.

Механизмы и стереохимия некоторых реакций

До сих пор многие превращения описывались без детального разбора их стереохимических закономерностей. В данной главе будут более полно рассмотрены механизмы и трехмерные аспекты некоторых избранных реакций. Все выводы делаются на основе широкого изучения многочисленных примеров, но ограниченный объем книги позволяет дать только самое сжатое описание. Если возникнет необходимость в более детальном рассмотрении каких-либо вопросов, то следует обратиться к специальным учебникам.

Кинетическое изучение реакций. Большую часть информации о механизме химических реакций дает исследование кинетики, например влияния на скорость реакции таких факторов, как концентрация реагента, температура, природа растворителя и т.д. В результате такого изучения может быть выведено уравнение скорости реакции, в котором указывается, каким образом скорость зависит от концентрации реагентов. В органической химии, где во время превращений образуются и разрываются ковалентные связи, реакция может осуществляться в несколько стадий, например взаимодействие азотистой кислоты с первичными аминами (разд. 6.2.6) или кислотно-катализируемая этерификация (разд. 8.3.1). В таких случаях измерение скорости убывания реагентов или образования продуктов будет характеризовать самую медленную из всех стадий, так называемую «скоростьюопределяющую» (лимитирующую) стадию. Влияние концентрации реагента на полную скорость реакции будет влиянием на скорость лимитирующей стадии. Парадоксально, но это может привести к такой ситуации, когда какой-либо реагент является необходимым для осуществления реакции, а скорость процесса не зависит от концентрации этого реагента, поскольку он не участвует в лимитирующей стадии (см. S_N1 -реакции, разд. 14.1). Резкое изменение концентрации реагента, температуры или типа растворителя может привести к смене лимитирующей стадии в многостадийном процессе.

14.1. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода

Основные закономерности нуклеофильного замещения у насыщенного атома были описаны в главе, посвященной алкилгалогенидам (разд. 4.1.3, А). Изучение кинетики реакций типа



например:



показало, что уравнение скорости процесса может быть двух видов. Если группа R образует стабильный карбокатион [например, третичные алкильные группы, подобные $(CH_3)_3C$, или смешанные алкиларильные группы $C_6H_5CH_2$, $(C_6H_5)_2CH$, $C_6H_5(CH_3)_2$ и т. д.], то уравнение скорости имеет следующий вид:

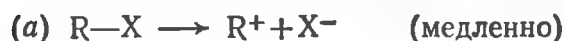
$$\text{скорость} = k[R-X] \quad \text{«мономолекулярное» нуклеофильное замещение...} S_N1$$

где k — константа скорости. Если R — первичная алкильная группа (например, C_2H_5), то уравнение скорости всегда записывается следующим образом:

$$\text{скорость} = k[R-X][Y^-] \quad \text{«бимолекулярное» нуклеофильное замещение...} S_N2$$

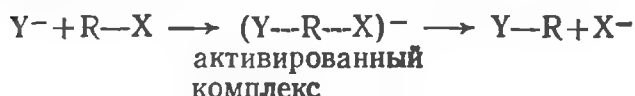
Если R — вторичная алкильная группа, то уравнение скорости может принять любой вид в зависимости от структуры алкильной группы и полярности растворителя. В сильнополярных растворителях (вода, водный этанол, водный ацетон, жидкий диоксид серы) скорость реакции подчиняется уравнению, написанному выше для третичных галогенидов. В растворителях низкой полярности (абсолютный спирт, ацетон, эфир, бензол, бензин), которые не способствуют стабилизации карбокатиона за счет его сольватации, вторичные алкилгалогениды реагируют по бимолекулярному процессу, подчиняясь S_N2 -кинетике.

Уравнение скорости реакции третичных галогенидов предполагает, что лимитирующей стадией, включающей только молекулу алкилгалогенида, является медленная ионизация связи R—X, за которой следует очень быстрое взаимодействие образовавшегося карбокатиона с нуклеофилом:



Альтернативный механизм для первичных галогенидов (S_N2 -реакция) предполагает, что в лимитирующей стадии участвуют и нуклеофил, и алкилгалогенид. Процесс можно пред-

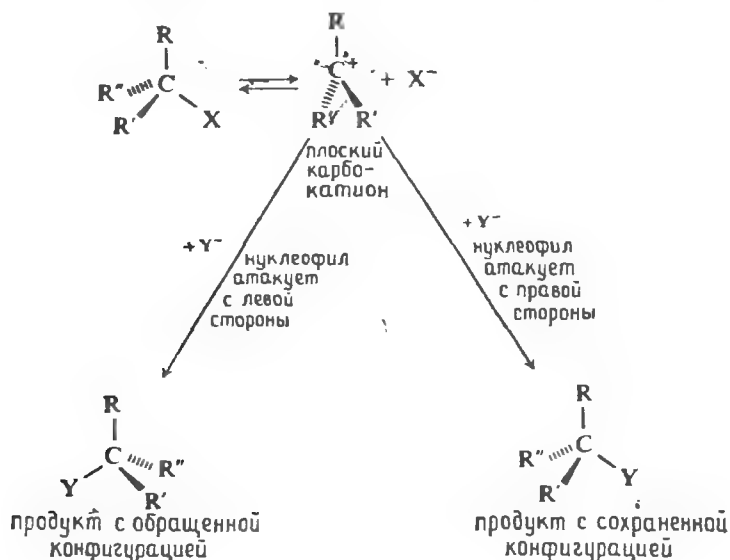
ставить следующим образом: приближающийся к молекуле нуклеофил способствует уходу замещаемой группы X^- , реакция осуществляется через «активированный комплекс», в котором связь $R-X$ частично разорвалась, а связь $R-Y$ частично образовалась:



14.1.1. Стереохимия нуклеофильного замещения

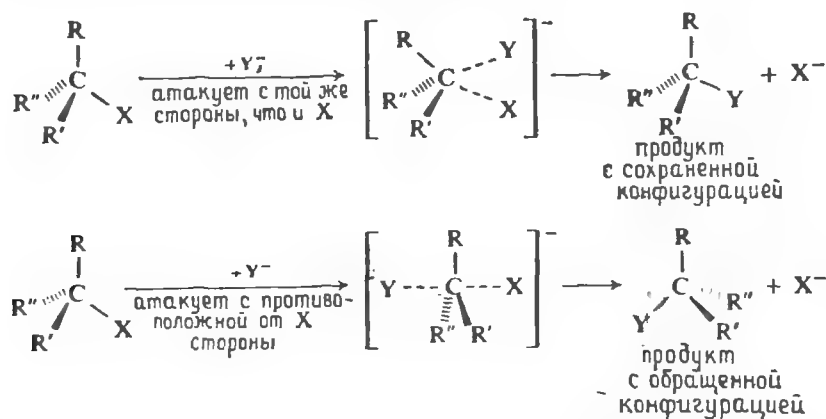
Можно изучать стереохимические закономерности реакций нуклеофильного замещения с помощью оптически активных алкилгалогенидов, содержащих атом галогена, связанный с хиральным центром, например $C_2H_5CHClCH_3$. Полученные при этом данные полностью согласуются с механизмами реакций, предложенными выше на основании кинетических исследований. Если оптически активный хиральный галогенид подвергается S_N1 -реакции, то получается рацемический продукт. Если нуклеофильное замещение является S_N2 -реакцией (что установлено кинетическими исследованиями), то образуются оптически активные продукты, причем при использовании оптически чистого исходного галогенида получаются оптически чистые продукты реакции (т. е. не наблюдается рацемизация).

Рацемизацию, происходящую при S_N1 -реакции, можно объяснить, рассматривая симметрию промежуточного карбокатиона. Строение карбокатионов таково, что трехвалентный атом углерода и заместители, соединенные с ним sp^2 -орбиталями (разд. 1.2), лежат в одной плоскости, центральный углеродный атом имеет вакантную p -орбиталь. Замещающий нуклеофил может одинаково успешно атаковать плоский карбокатион с лю-

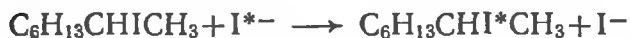


бой стороны, давая с равной вероятностью оба энантиомерных продукта.

Сохранение оптической активности при S_N2 -реакциях означает либо полное сохранение, либо полное обращение конфигурации. Пространственное соотношение двух возможных процессов можно изобразить следующей схемой:



Поскольку не существует простой связи между направлением вращения света и абсолютной конфигурацией, трудно выбрать, какая из альтернативных схем верна! В настоящее время установлено, что все S_N2 -реакции сопровождаются обращением конфигурации хирального центра, у которого происходит замещение. Этот вывод, сделанный первоначально на основании циклической последовательности реакций, был затем изобретательно подтвержден при исследовании взаимодействия изотопно меченного (радиоактивного) иодид-иона с оптически чистым 2-йодооктаном. Алкилиодид при этом рацемизируется в результате S_N2 -замещения «нормального» иодида на радиоактивный иодид-ион.

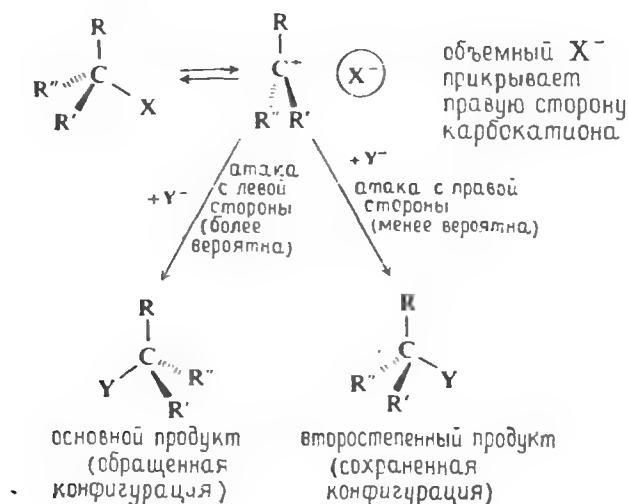


Сравнение скорости смешивания радиоактивного иода со скоростью рацемизации показывает, что в этой S_N2 -реакции нуклеофильное замещение осуществляется исключительно с обращением конфигурации. (В данном случае проблема корреляции абсолютной конфигурации реагента и продукта снимается, поскольку вопрос идентичности продукта исходному веществу или его энантиомеру зависит от того, сопровождается реакция замещения сохранением или обращением конфигурации.)

14.1.2. Частичная рацемизация, сопровождающая нуклеофильное замещение

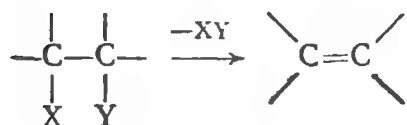
Помимо описанных выше случаев, когда реакции осуществляются с полной рацемизацией или обращением конфигурации, известны промежуточные варианты, где нуклеофильное заме-

шение оптически чистых реагентов дает частично рацемизованные продукты (например, 80% рацемизованного и 20% обращенного). Это может быть вызвано одновременным протеканием S_N1 - и S_N2 -процессов, но такие случаи чрезвычайно редки. Обычно, как показывают кинетические исследования, осуществляется реакция S_N1 , сопровождающаяся образованием очень активного карбокатиона с коротким временем жизни. Такой карбокатион вступает в реакцию еще до того как уходящая группа диффундирует в окружающую среду, при этом объем замещаемой уходящей группы прикрывает от атаки одну из сторон карбокатиона. Вступающий нуклеофил вследствие этого имеет большую возможность реагировать с открытой стороны карбокатиона, давая более высокий выход продукта с обращенной конфигурацией.



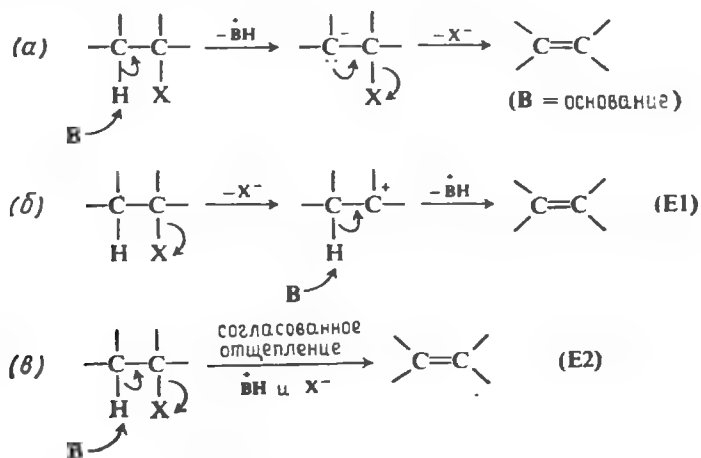
14.2. Механизм и стереохимия реакций элиминирования, приводящих к образованию алкенов

Основная схема реакций элиминирования может быть представлена следующим образом:



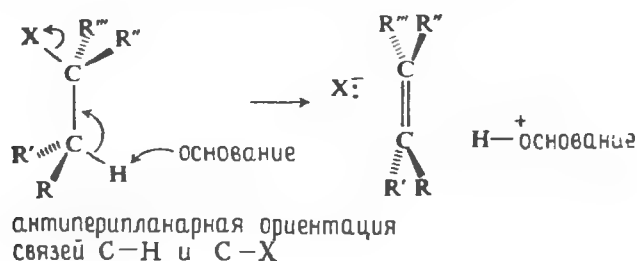
Мы ограничимся рассмотрением таких примеров, где Y — атом водорода (хотя точно такой же стереохимический подход применим во многих других случаях). В принципе элиминирование

НХ может осуществляться тремя путями:



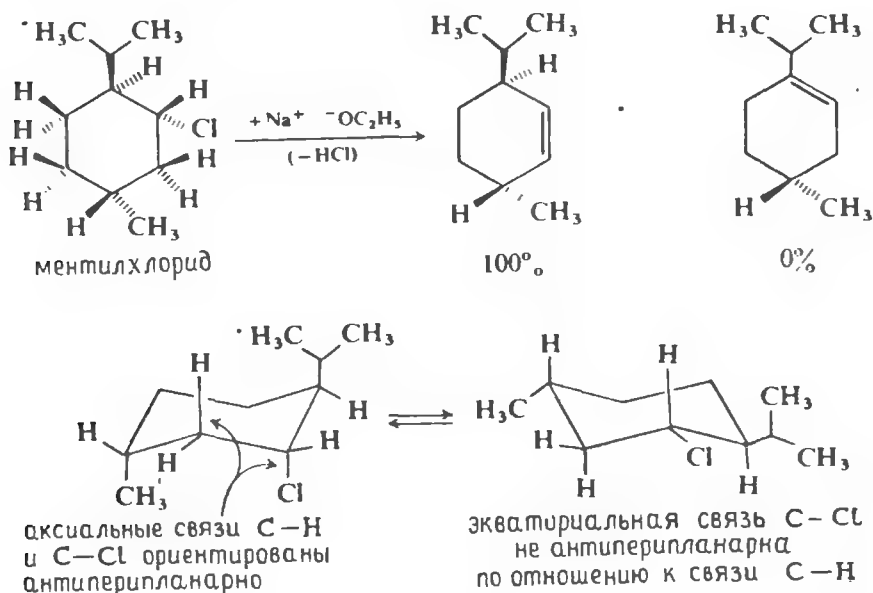
Первые два процесса осуществляются постадийно, с первоначальным отщеплением H^+ или X^- . Элиминирование по типу (а), сопровождающееся образованием карбаниона, встречается сравнительно редко и ниже рассматриваться не будет. (Пример реакции этого типа — дегидратация альдолей в присутствии основания, разд. 7.1.4, В.) Вообще для осуществления подобных реакций необходима какая-либо стабилизация первоначального карбаниона, например за счет сопряжения с соседней карбонильной группой. Второй тип элиминирования (б) начинается с образования карбокатиона, за которым следует отщепление протона. Вероятно, такой механизм имеет место только в том случае, если промежуточный карбокатион — третичный. Следует отметить, что рассматриваемый процесс ионизации идентичен первой стадии S_N1 -реакции. Установлено, что образование алкенов является важной побочной реакцией нуклеофильного замещения третичных галогенидов, практически не наблюдаемой при S_N2 -реакциях. Третий путь элиминирования (в) включает согласованную атаку основания на протон и отщепление X^- . Это направление элиминирования имеет большое значение для первичных и вторичных алкилгалогенидов (несколько примеров реакций подобного типа можно найти в разд. 3.3.1).

Если ионные интермедиаты в схемах (а) и (б) имеют достаточно большое время жизни для того, чтобы произошло вращение вокруг простой связи до наступления второй стадии элиминирования, то никаких специальных стерических требований к относительной ориентации связей $C-H$ и $C-X$ в исходном соединении не выдвигается. Однако при согласованном (E2) элиминировании (в) реакция протекает наиболее легко в том случае, если связи $C-H$ и $C-X$ «антиперипланарны», т. е. лежат в одной плоскости и направлены в противоположные стороны от общей углерод-углеродной связи.



Реакция может протекать и при другой ориентации связей, участвующих в реакции, но скорость элиминирования при этом уменьшается в несколько тысяч раз.

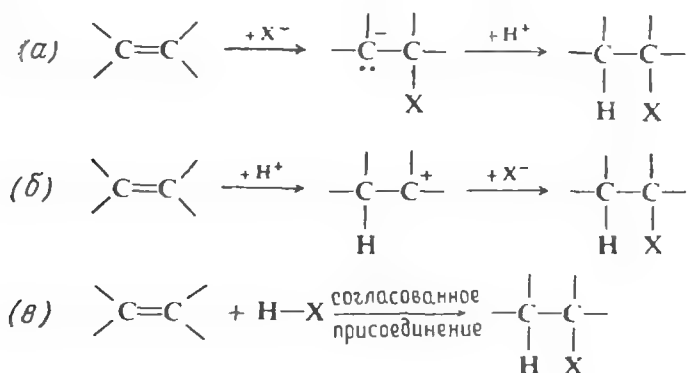
Необходимость антиперипланарной ориентации при согласованном элиминировании была подтверждена при изучении таких жестких систем, как стероиды (разд. 22.2), в которых относительное положение связей зафиксировано. Сходные результаты были получены и при исследовании простых систем. Так, метилхлорид реагирует с этоксидом натрия, давая исключительно один замещенный циклогексен, поскольку существует только единственная креслообразная конформация метилхлорида, где связи C—H и C—Cl имеют антиперипланарное расположение, требуемое для элиминирования.



Отметим, что в циклических системах, подобных изображенным на рисунке, для осуществления элиминирования недостаточно только того, чтобы уходящие группы имели *транс*-расположение относительно общей связи C—C в плоскости рисунка. Для достижения необходимой копланарности обе связи должны иметь аксиальную ориентацию.

14.3. Механизм и стереохимия реакций присоединения к алкенам

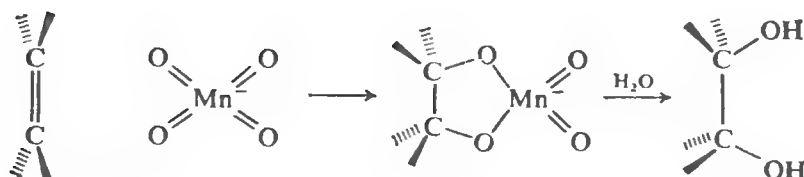
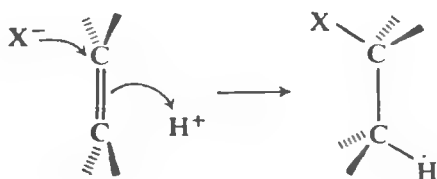
Реакция, обратная элиминированию, — это реакция присоединения. Аналогично тому как можно выделить три различных типа процесса элиминирования, так же в принципе возможно существование трех обратных путей реакции присоединения. При дальнейшем изложении внимание будет сосредоточено на присоединении галогеноводородов, хотя точно такие же закономерности справедливы для многих других групп (разд. 3.3.3, А).



Реакции присоединения, инициируемые нуклеофильной атакой на алкены (а), ограничиваются случаями, где алкен сопряжен с электроотрицательной группой. Примером может служить реакция Михаэля (гл. 16). Образующийся при этом промежуточный карбанион является обычно довольно стабильной частицей (например, енолят-анион), где может происходить вращение вокруг простых связей, соединенных с анионным центром. Последующее присоединение протона осуществляется без какой-либо специальной ориентации относительно новой связи С—Х.

Второй процесс (б) является, вероятно, наилучшим простым описанием механизма присоединения к алкенам, хотя соотношение скоростей двух стадий может быть различным. Если на первой стадии образуется очень стабильный карбокатион (т. е. третичный), то он имеет довольно ощутимое время жизни до взаимодействия с нуклеофилом. Для реакций, где должен образоваться вторичный или первичный карбокатион, промежуточный ион едва ли может существовать независимо. Здесь две стадии следуют друг за другом в быстрой последовательности, причем соотношение скоростей между ними приближается к согласованному процессу присоединения (в). В этих случаях время жизни карбокатиона так мало, что вращение вокруг простой связи становится невозможным. Установлено, что при этом происходит

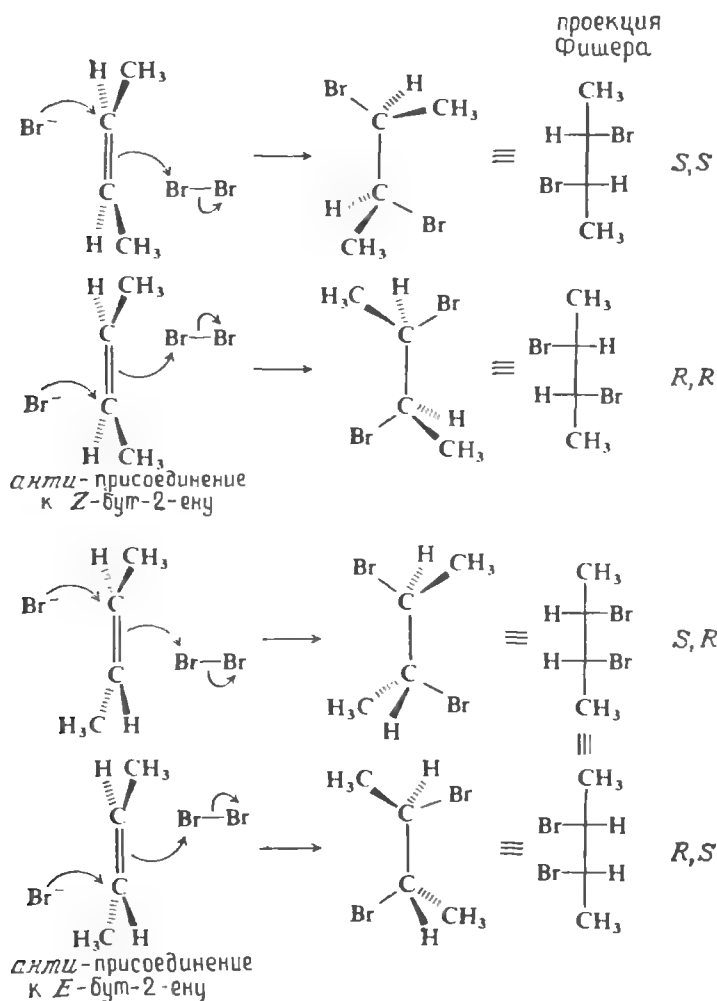
анти-присоединение* H^+ и X^- к двойной связи. *син*-Присоединение к алкенам обнаружено в двух очень сходных случаях. Алкены превращаются в *виц*-диолы при реакции с щелочными



растворами перманганата или тетраоксида осмия (разд. 3.3.3,Б). Как MnO_4^- , так и OsO_4 образуют циклические промежуточные соединения, при разложении которых получают диолы. Полная реакция осуществляется по типу *син*-присоединения двух гидроксильных групп.

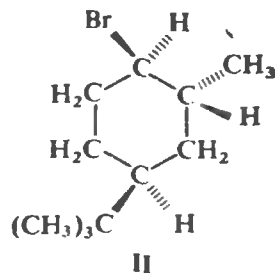
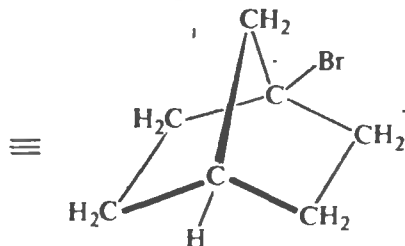
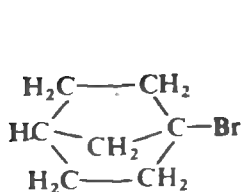
Многие алкены существуют в форме *цис*—*транс*-изомеров (разд. 13.3), и стереохимические требования, предъявляемые к присоединению к алкенам (за исключением тех случаев, когда образуются долгоживущие катионы), приводят к важным результатам. Это можно проиллюстрировать на примере реакции присоединения брома к *цис*—*транс*-изомерным алкенам. Присоединение галогена является *анти*-присоединением аналогично описанному выше; *анти*-присоединение брома может осуществляться двумя путями к *Z*-бут-2-ену и двумя путями к *E*-бут-2-ену. Продукты присоединения к *Z*-изомеру являются энантиомерами, в то время как альтернативное присоединение к *E*-алкену дает идентичные *мезо*-соединения. Подобные результаты получены при стереоспецифическом *син*-присоединении (например, гидроксилирование под действием тетраоксида осмия). Заметим, что если используется несимметричный алкен (например, пент-2-ен), то *анти*-присоединение галогена к *Z*-стереоизомеру должно давать одну пару энантиомерных продуктов, а *анти*-присоединение к *E*-изомеру — другую пару энантиомеров.

* Приставки *син* и *анти* имеют то же значение, что *цис* и *транс*, но используются для описания стереохимического взаимодействия реагентов во время реакции, в то время как приставки *цис* и *транс* сохраняются для обозначения молекулярной структуры.



Задачи

- Какие продукты образуются при реакции 2(*R*)-бромобутана и тиофеноксида натрия (NaSC_6H_5), если реакция подчиняется а) $\text{S}_{\text{N}}2$ -кинетике и б) $\text{S}_{\text{N}}1$ -кинетике? Изобразите конфигурацию продуктов с помощью подходящих трехмерных схем.
- Объясните, почему соединение I инертно к нуклеофильному замещению и по $\text{S}_{\text{N}}1$ -, и по $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму. (Используйте молекулярные модели.)



3. Изобразите структуру алкенов, которые должны образоваться при дегидробромировании соединения II по мономолекулярному ($E1$) процессу. Какое из этих веществ будет предпочтительно образовываться при $E2$ -элиминировании с помощью *трет*-бутоксид калия? (Рассмотрите конформацию кресла соединения II.)
4. Какой продукт(ы) должен образоваться при присоединении хлора к циклогексену? Объясните, почему дегидрогалогенирование продукта(ов) дает циклогекса-1,3-диен (III), а не циклогексин (IV).



II



IV

5. Два изомерных алкена C_8H_{14} при каталитическом гидрировании дают только циклооктан, и при озонолизе оба превращаются в один и тот же диальдегид $C_8H_{14}O_2$. Какова структура алкенов? Какие продукты должны образоваться при гидроксировании под действием раствора перманганата калия?
6. Дегидробромирование $(CH_3)_3CCH_2CHBrCH_3$ под действием основания по механизму $E2$ дает $(CH_3)_3CCH=CHCH_3$. Используя проекции Ньюмена (разд. 13.1), изобразите конформации молекулы относительно связи CH_2-CHBr . Объясните, почему продукт является преимущественно E -стереоизомером.

Гидроксикислоты и оксокислоты

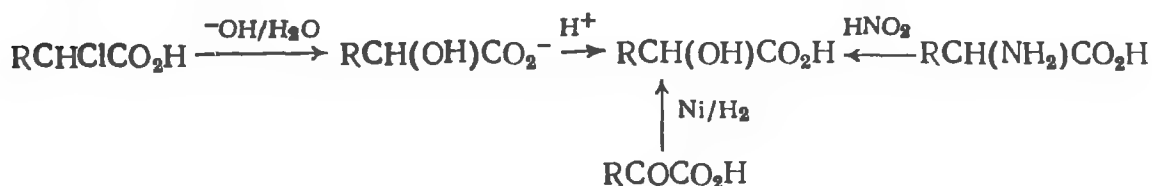
Известно множество биохимически важных карбоновых кислот, содержащих в качестве заместителей гидроксильные или карбонильные группы. Мы рассмотрим химию наиболее типичных представителей этих классов веществ.

15.1. Гидроксикислоты

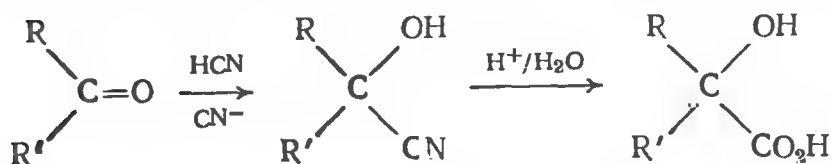
Несколько типов гидроксикислот, имеющих биологическое значение, различаются по положению гидроксильного заместителя относительно карбоксильной группы. Они обычно называются по тривиальной номенклатуре с помощью греческих букв α , β , γ , δ и т. д., которые обозначают положения 2, 3, 4, 5 относительно углеродного атома карбоксильной группы.

15.1.1. α -Гидроксикислоты. Получение α -гидроксикислот

α -Гидроксикислоты можно получать путем гидролиза соответствующих галогенозамещенных кислот или реакцией аминокислот с азотистой кислотой, а также восстановлением соответствующих кетокислот.

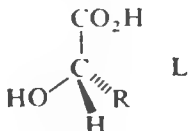
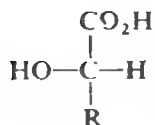
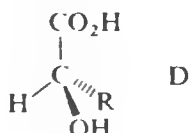
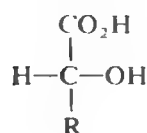


Наиболее важным общим методом получения α -гидроксикислот является синтез из альдегидов и кетонов через цианогидрины:



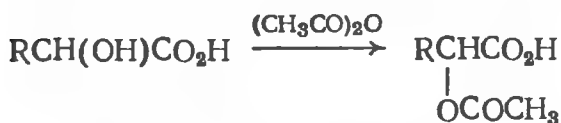
15.1.2. Свойства и реакции α -гидроксикислот

α -Гидроксикислоты представляют собой твердые вещества или высококипящие жидкости, обычно очень хорошо растворимые в воде (отметьте повышенную способность к образованию водородной связи). Многие (но не все) кислоты обладают оптической изомерией. Большинство биологически важных α -гидроксикислот имеет вторичную спиртовую функцию. Для обозначения конфигураций этих соединений с помощью терминов *D* и *L* в проекциях Фишера углеродная цепь располагается вертикально с карбоксильной группой наверху, при этом *D*-энантиомер имеет гидроксильную группу справа:

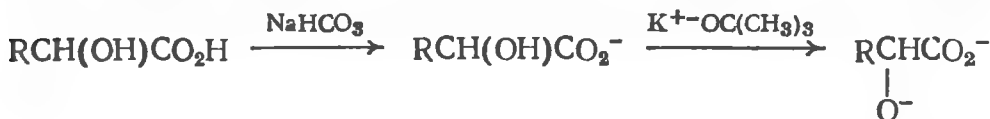


Если по старшинству группы располагаются в последовательности $\text{OH} < \text{CO}_2\text{H} < \text{R}$, то $\text{D} \equiv \text{R}$ и $\text{L} \equiv \text{S}$

Большинство реакций α -гидроксикислот является реакциями независимо реагирующих карбоксильной и гидроксильной групп. Так, образуются сложные эфиры двух типов:



В присутствии оснований подходящей силы получается либо моно-, либо дианион (ср. карбоновые кислоты и спирты):

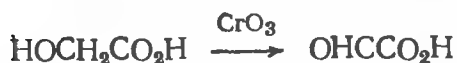


Карбоксильная группа может быть превращена в нитрильную или амидную, но не α -гидроксиацилхлоридную, так как последняя должна немедленно реагировать со спиртовой гидроксильной группой. При взаимодействии α -гидроксикислот с галогенидами фосфора получают α -галогеноацилгалогениды:

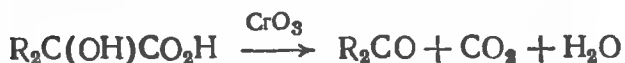


Окисление α -гидроксикислот дает соответствующие α -кетокислоты (2-оксокислоты), если гидроксильная группа — первич-

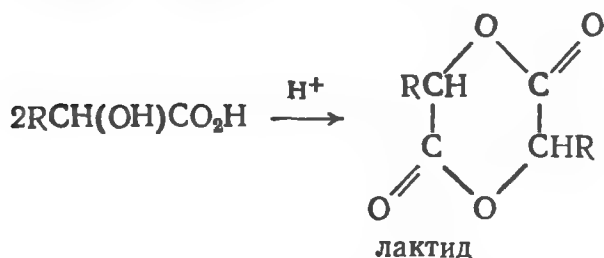
ная или вторичная. Образовавшиеся оксокислоты легко окисляются дальше (разд. 15.2.1):



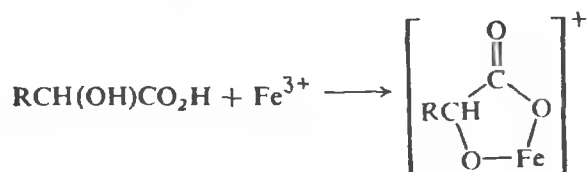
Если гидроксильная группа третичная, то окисление приводит к деструкции α -гидроксикислот с образованием низших кетонов:



Кроме этих реакций, большинство из которых свойственны многим гидроксикислотам (независимо от относительного расположения двух функциональных групп), существует несколько реакций, характерных только для α -гидроксикислот, поскольку они обусловлены обеими группами, расположенными по соседству. Так, при нагревании α -гидроксикислот с каталитическими количествами минеральных кислот образуются димерные сложные эфиры, называемые лактидами, в которых карбоксильная группа одной молекулы этерифицирует гидроксильную группу второй молекулы, и наоборот:



С ионами металлов могут образовываться циклические комплексные ионы (*хелаты*): хлорид железа(III) дает интенсивно-желтый комплексный ион с α -гидроксикислотами:



(Обе эти реакции обусловлены легким образованием пяти- и шестичленных циклов.)

При нагревании α -гидроксикислот с серной кислотой происходит их разложение до низших альдегидов или кетонов с выделением монооксида углерода:

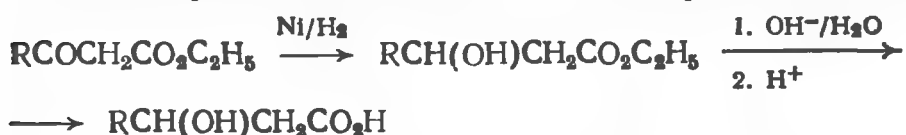


Поскольку гидроксильная группа в молекуле α -гидроксикислоты расположена по соседству с карбоксильной, может проходить окисление под действием иодной кислоты или тетраацетата свинца:

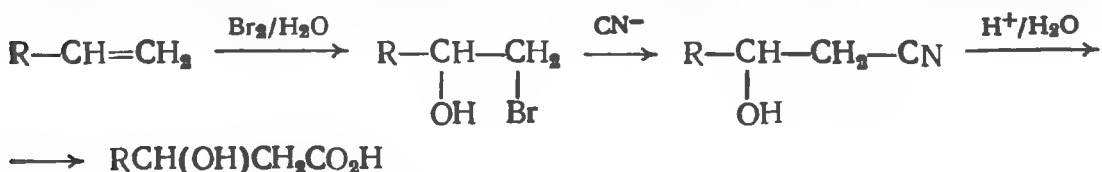


15.1.3. β -Гидроксикислоты

β -Гидроксикислоты можно получить при восстановлении эфиров соответствующих оксокислот с последующим гидролизом:



или при гидролизе соответствующих нитрилов, которые в свою очередь можно синтезировать из алкенов через бромгидрины:

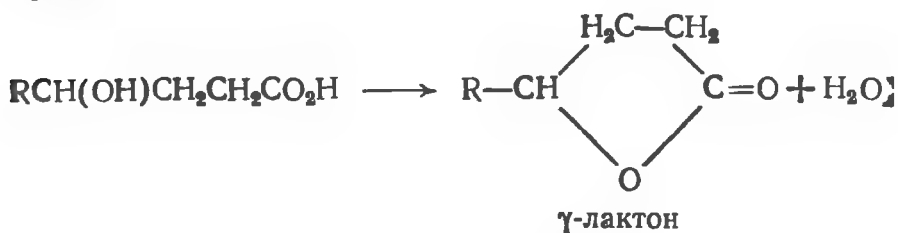


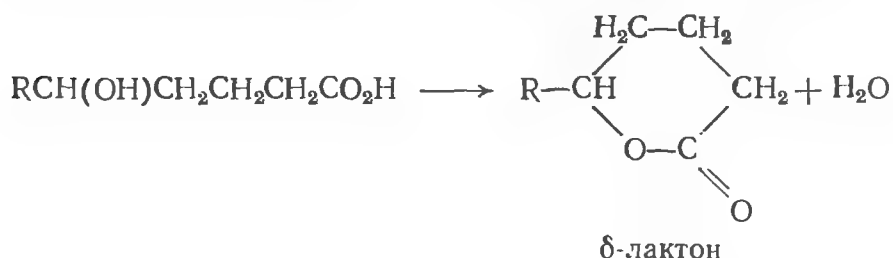
Простые β -гидроксикислоты, имеющие водородные атомы в α -положении, очень легко дегидратируются до соответствующих ненасыщенных карбоновых кислот. Эта реакция значительно осложняет получение β -гидроксикислот. Попытки провести реакции с простыми β -гидроксикислотами обычно приводят к интенсивной дегидратации и образованию лишь незначительных количеств требуемого продукта.



15.1.4. γ - и δ -Гидроксикислоты

γ - и δ -Гидроксикислоты также хорошо известны. Свободные кислоты быстро образуют циклические внутренние сложные эфиры, называемые лактонами, в которых гидроксильная функция этерифицируется карбоксильной группой той же самой молекулы:





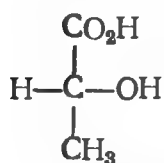
Заметим, здесь опять образуются циклические соединения с пяти- и шестичленными кольцами; α- и β-гидроксикислоты не могут непосредственно превращаться в соответствующие α- и β-лактоны с трех- и четырехчленными кольцами.

В тех случаях, когда две функциональные группы отделены друг от друга более чем тремя углеродными атомами, гидроксильная и карбоксильная группы реагируют независимо, как простые спирты и карбоновые кислоты.

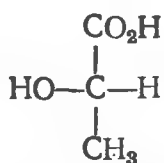
15.1.5. Некоторые природные гидроксикислоты

Гликолевая (гидроксиэтановая) кислота $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ — важное промежуточное соединение в некоторых процессах обмена веществ, встречается в соке свеклы и неспелого винограда. Это типичная α-гидроксикислота. Поскольку в молекуле гликолевой кислоты нет хирального центра, то она не дает энантиомеров.

Молочная (2-гидроксипропановая) кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ широко распространена в природе и тривиальное название получила благодаря тому, что была выделена из прокисшего молока. Молекула молочной кислоты содержит асимметрически замещенный атом углерода и может существовать в двух энантиомерных формах, т. пл. 53 °С, и в виде рацемата, т. пл. 18 °С.



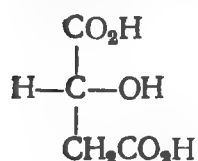
D-(—)-молочная кислота,
2(R)-гидроксипропановая
кислота



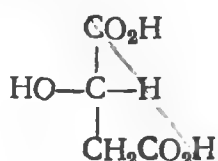
L-(+)-молочная кислота,
2(S)-гидроксипропановая
кислота

При ограниченном запасе кислорода в организме сокращение мышечной ткани во время работы сопровождается образованием L-молочной кислоты. При брожении углеводов под действием микроорганизмов часто выделяется L- или DL-молочная кислота.

Яблочная (гидроксиянтарная) кислота может существовать в форме энантиомеров, представляющих собой кристаллические вещества:



D-(+)-яблочная кислота,
2(R)-гидроксипентандиовая
кислота

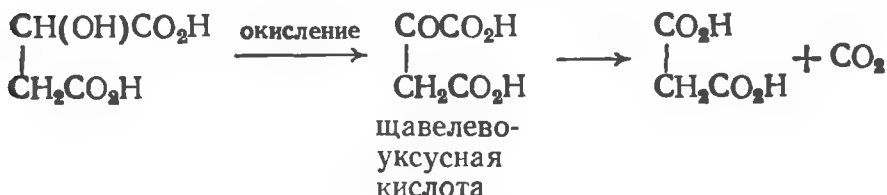


L-(—)-яблочная кислота,
2(S)-гидроксипентандиовая
кислота

L-(—)-Энантиомер является промежуточным соединением в цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2); он также содержится в соке многих зеленых фруктов и легко выделяется из незрелых яблок. Яблочная кислота образует обычные соли и сложные эфиры, вступает в реакции, типичные как для α-, так и для β-гидроксикислот. Например, с солями железа она дает желтый комплексный ион, окисляется иодной кислотой, отщепляет монооксид углерода при обработке теплой серной кислотой. При нагревании яблочной кислоты происходит дегидратация с образованием соответствующей ненасыщенной кислоты (гл. 16) — характерная реакция β-гидроксикислот:



Окисление дает соответствующую кетокислоту (щавелевоуксусную кислоту, 2-оксипентандиовую кислоту), которая при дальнейшем окислении разлагается до малоновой кислоты:



Винная (2,3-дигидроксиянтарная) кислота $\text{HO}_2\text{CCH(OH)CH(OH)CO}_2\text{H}$ благодаря наличию двух одинаковых хиральных центров дает две энантиомерные формы, т. пл. 167—170 °С, и оптически неактивный стереоизомер (мезовинную кислоту), т. пл. 140 °С (проекция Фишера, см. разд. 12.2). Рацемическая dl-винная кислота, т. пл. 206 °С. Винная кислота имеет определенное историческое значение, поскольку именно при исследовании соотношения между тремя стереоизомерами и рацематом винной кислоты Пастер впервые пришел к выводу об огромной роли трехмерного аспекта в органической химии и тетраэдрического расположения ковалентных связей вокруг углеродных атомов.

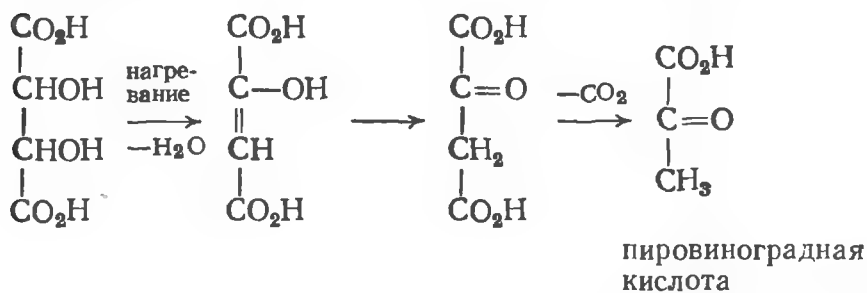
Правовращающая винная кислота встречается в соке многих растений, особенно в виноградном. В процессе изготовления вина осаждается на дне в виде слоистого осадка монокалиевой

соли (аргол, неочищенный винный камень). Кроме того, она является важным промежуточным соединением некоторых биохимических процессов.

Гидроксильная и карбоксильная группы винной кислоты дают обычные реакции. При взаимодействии с иодной кислотой образуются муравьиная кислота и диоксид углерода, в то время как осторожное окисление дает гидратированную форму диоксо-янтарной кислоты, при дальнейшем окислении которой образуется щавелевая (этандиовая) кислота:

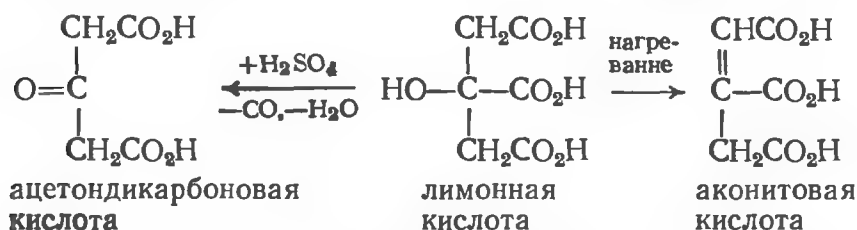


Винная кислота вступает в реакции, характерные как для α -, так и для β -гидроксикислот. Так, с солями железа образует желтый комплексный ион, аналогичная реакция проходит с солями меди (например, фелингова жидкость, разд. 7.1.4,Г). Нагревание винной кислоты приводит к образованию пировиноградной кислоты. Превращение начинается с типичной реакции β -гидроксикислоты — дегидратации. При этом образуется енольный таутомер (разд. 7.1.4,В) щавелевоуксусной кислоты, который далее перегруппировывается в кетоформу, являющуюся 3-оксокислотой. На последней стадии происходит быстрое декарбоксилирование (разд. 15.2.2) с образованием пировиноградной кислоты:



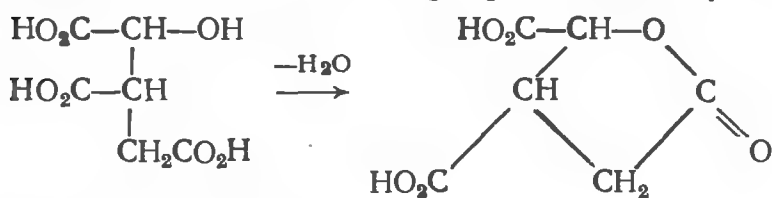
Лимонная кислота широко распространена в природе, особенно в фруктовых соках. Лимонный сок служит источником промышленного получения лимонной кислоты путем экстракции. Лимонная кислота может дать несколько рядов солей и сложных эфиров, отличающихся положением реагирующей карбоксильной группы. Обладает характерными свойствами α -гидроксикислот, давая комплексы с ионом железа(III), ионом меди(II) (реактив Бенедикта, разд. 7.1.4,Г), превращается в соответст-

вующее карбонильное соединение под действием сильных кислот. Поскольку спиртовая гидроксильная группа в молекуле лимонной кислоты — третичная, окисление сопровождается разрушением углеродного скелета с образованием уксусной и щавелевой кислот.



При нагревании лимонная кислота ведет себя как β -гидроксикислота, выделяя воду с образованием ненасыщенной кислоты (аконитовая кислота).

Изолимонная кислота является одновременно α -, β - и γ -гидроксикислотой. В дополнение к обычным свойствам α - и β -гидроксикислот она легко превращается в γ -лактон:



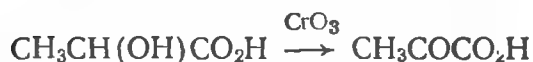
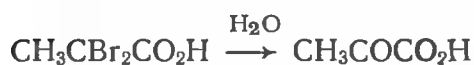
изолимонная кислота

15.2. Оксокислоты (кетокислоты)*

Карбоновые кислоты, содержащие карбонильную группу, часто встречаются в живых тканях. Здесь будет рассмотрена химия α - и β -кетокислот. Соединения, в которых карбонильная и карбоксильная группы находятся на большем расстоянии друг от друга, ведут себя как обычные кетоны и карбоновые кислоты.

15.2.1. 2-Оксокислоты (α -кетокислоты)

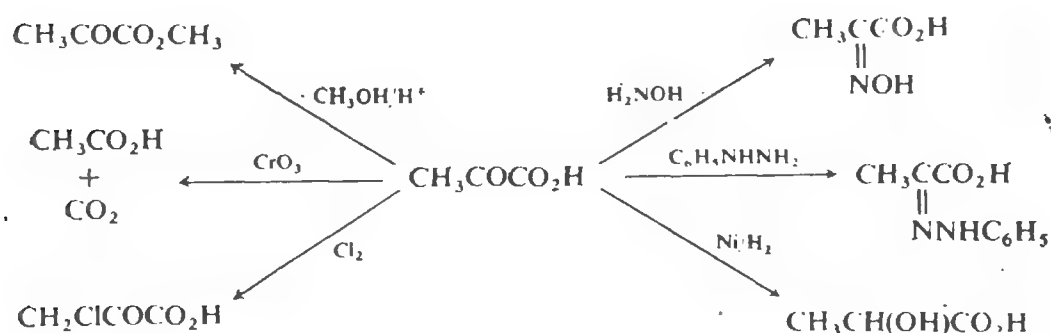
Пировиноградная (2-оксопропановая) кислота $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{H}$ — типичная 2-оксокислота. Ее можно получить либо при гидролизе соответствующего нитрила или дигалогенозамещенной кислоты, либо при окислении гидроксикислоты:



* В настоящее время название «кетокислоты» постепенно вытесняется названием «оксокислоты». — Прим. перев.

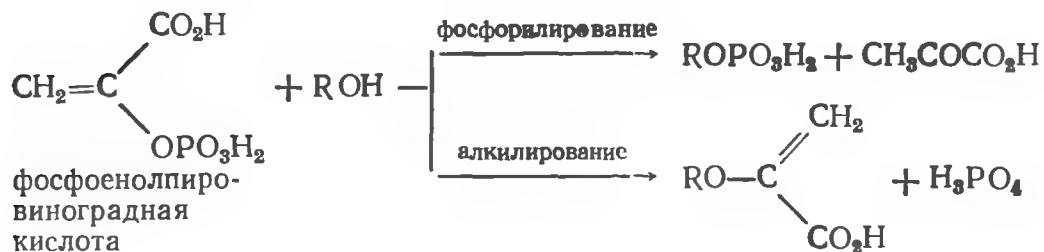
Саму пировиноградную кислоту наиболее удобно синтезировать путем пиролиза винной кислоты. Для других 2-оксокислот этот метод непригоден.

Пировиноградная кислота представляет собой вязкую жидкость с т. кип. 165°C , смешивается с водой. Является важным промежуточным соединением во многих процессах обмена веществ. Для нее свойственно большинство обычных реакций карбоновых кислот — образование солей, сложных эфиров, амидов и т. д., а также многие реакции кетонной функции — образование оксимов, фенилгидразонов, восстановление до спирта (R, S-молочная кислота).

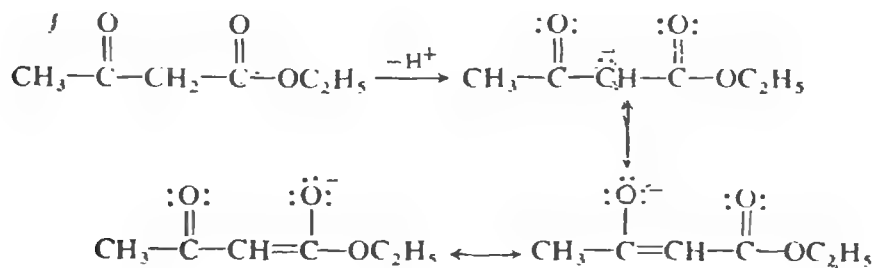


Окислители легко разлагают 2-оксокислоты с образованием диоксида углерода и низших карбоновых кислот, эффективны даже такие мягкие окислители, как фелингова жидкость (разд. 7.1.4, Г).

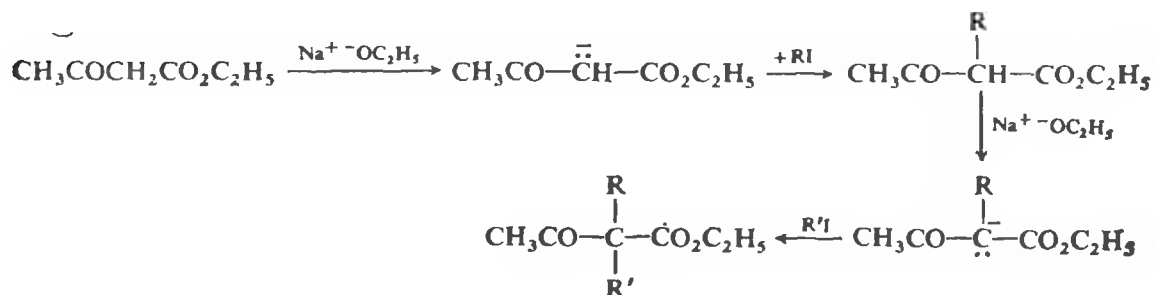
Пировиноградная кислота легко вступает в реакцию галогенирования, замещение осуществляется через стадию образования енола $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ (разд. 7.1.4, В). Енольный таутомер имеет большое биологическое значение, встречается в виде своего фосфорного эфира — фосфоенолпировиноградная кислота, которая в живых системах может выступать в качестве фосфорилирующего и алкилирующего агента (разд. 10.3).



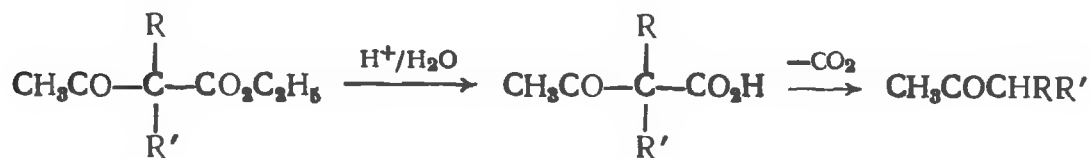
Ацетоуксусный эфир — соединение, имеющее в своем составе метиленовую группу, расположенную между двумя карбонильными группами. Так же как и в случае диэтилмалоната (разд. 11.2), метиленовая группа легко теряет протон с образованием резонансно-стабилизированного аниона. pK этого процесса ионизации 10,7, так что ацетоуксусный эфир полностью растворяется в 1 М растворе гидроксида натрия, превращаясь в анион.



Резонансно-стабилизированный анион может реагировать с алкилгалогенидами с образованием алкилпроизводных ацетоуксусного эфира по метиленовой группе. При последовательных реакциях могут быть замещены оба атома водорода:

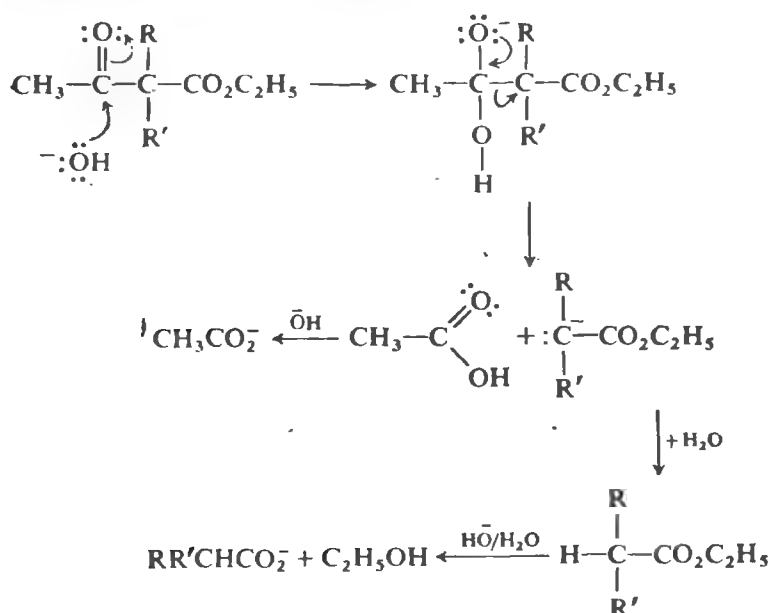


Полученные таким способом моно- и диалкилированные 3-оксоэфиры под действием горячей разбавленной кислоты первоначально гидролизуются до 3-оксокислот, которые затем быстро декарбоксилируются, образуя соответствующие кетоны:

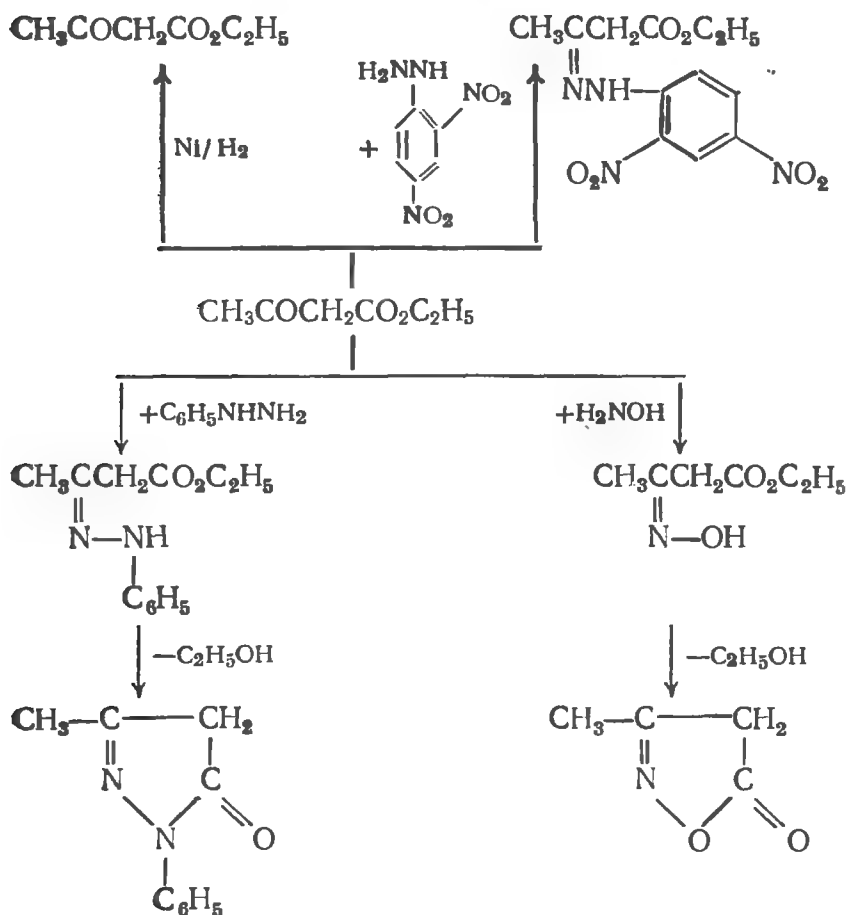


Альтернативно нагревание 3-оксоэфиров со спиртовым раствором гидроксида калия расщепляет молекулу на две соли карбоновых кислот. Процесс осуществляется по механизму, об-

ратному механизму конденсации Кляйзена:

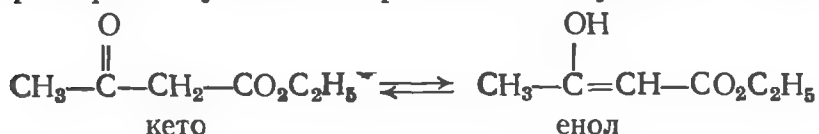


Вследствие этих свойств ацетоуксусный эфир является очень ценным полупродуктом при синтезе как кетонов, так и кислот.

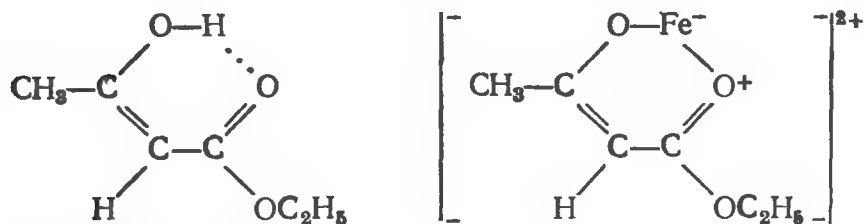


Помимо гидролиза с образованием кислоты ацетоуксусный эфир проявляет некоторые обычные реакции, осуществляемые преимущественно за счет нуклеофильной атаки по кетонной карбонильной группе. Так, можно восстановить кетонный карбонил до спиртовой группы, получить обычные производные 2,4-динитрофенилгидразина. Однако большинство реагентов, дающих с альдегидами и кетонами продукты конденсации, с ацетоуксусным эфиром образуют циклические производные за счет отщепления этанола от первоначально образовавшегося продукта конденсации.

Таутомерия ацетоуксусного эфира. Истинное строение ацетоуксусного эфира было предметом длительной полемики до тех пор, пока не было понято явление таутомерии (разд. 7.1.4,В). Теперь установлено, что обычный ацетоуксусный эфир содержит оба таутомера. Равновесная смесь состоит из 93% кето- и 7% енольного таутомера*. С помощью специальной техники можно отделить чистые образцы таутомеров, которые в отсутствие кислоты или основного катализатора взаимопревращаются очень медленно. Поскольку даже щелочная поверхность натриевого стекла является эффективным катализатором, в обычных лабораторных условиях равновесие устанавливается очень быстро.



Один из методов разделения таутомеров предполагает перегонку равновесной смеси в кварцевой аппаратуре (кварц не катализирует таутомеризацию). Более легколетучий енольный изомер (за счет образования внутренней водородной связи) перегоняется, остаток представляет собой кето-таутомер.



водородные связи
енольного таутомера

* Среди аргументов в пользу енольной структуры была ссылка на реакцию с щелочными металлами, протекающую с образованием солей, поскольку одно время считали, что такое взаимодействие характерно только для гидроксильной группы. Однако образование енолят-аниона не требует существования енола, так как кето-изомер может депротонироваться непосредственно. Подобные кислотные свойства для углеводородов неизвестны, например ацетилен (разд. 3.4.3) и циклопентадиен (гл. 19).

Оксосоединения, существующие в значительной степени в форме енолов, дают фиолетовую окраску с солями железа(III) (например, фенолы). Ацетоуксусный эфир образует темный красно-фиолетовый комплекс с хлоридом железа(III), подобные же комплексы получаются со многими другими ионами металлов. Комплексы сходного строения с такими простыми кетонами, как ацетон, не обнаружены из-за низкой равновесной концентрации енола и нестабильности комплекса металла.

15.2.3. Декарбоксилирование карбоновых кислот

Реакция декарбоксилирования карбоновых кислот

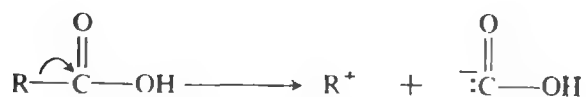
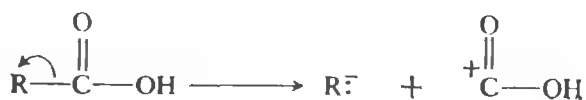


в одних случаях осуществляется очень легко, в других — крайне трудно. Простые алифатические и ароматические карбоновые кислоты обычно устойчивы до высокой температуры и декарбоксилируются с очень низким выходом только при сильном нагревании натриевых солей с гидроксидом натрия (натронной известью):



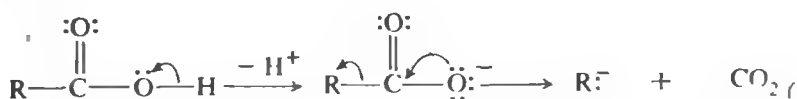
Механизм этого превращения, осуществляемого в твердой фазе, неясен, реакция не имеет особой синтетической значимости. В другом крайнем случае 3-оксокислоты легко декарбоксилируются даже при 0°C, между этими крайними вариантами расположены карбоновые кислоты, обладающие промежуточной стабильностью.

Декарбоксилирование карбоновых кислот происходит с разрывом связи C—C между R и карбонильной группой. Не рассматривая возможный радикальный механизм этой реакции, можно предложить два гетеролитических направления декарбоксилирования:



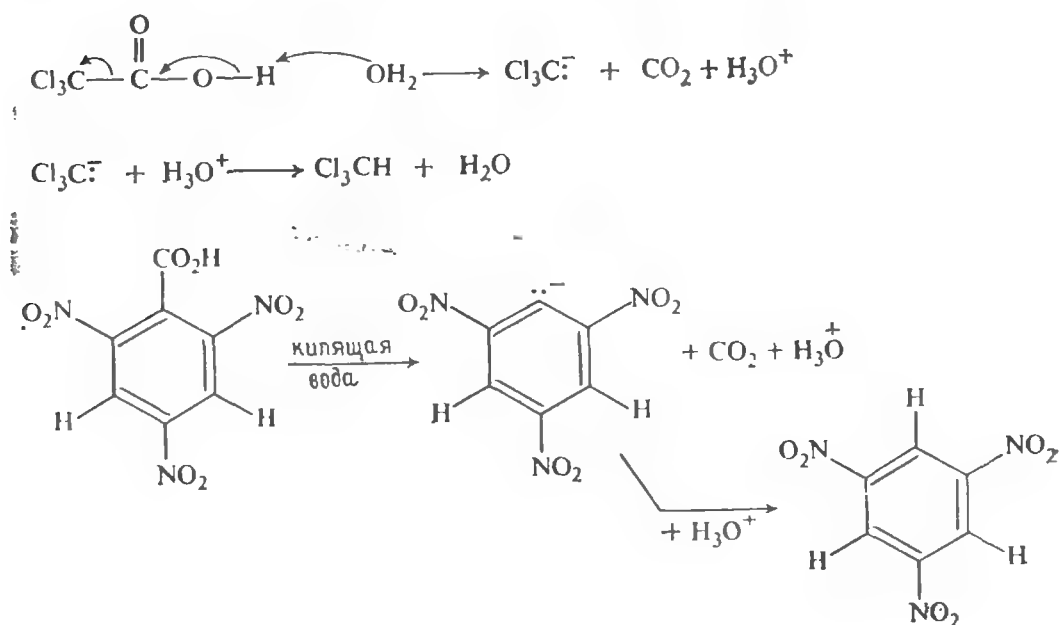
Протекание реакции по первому механизму может быть облегчено предварительной ионизацией карбоксильной группы с образованием аниона, в то время как во втором случае такой

процесс невозможен:

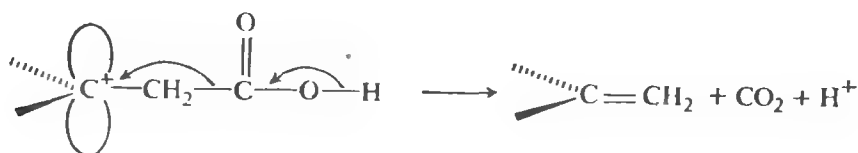


Установлено, что декарбоксилирование карбоновых кислот в обычных лабораторных условиях (т.е. вплоть до 250 °С) осуществляется через стадию образования аниона R^- , и легкость декарбоксилирования однозначно определяется стабильностью (т.е. легкостью образования) этого карбаниона. В тех случаях, когда R — простая алкильная или арильная группа, карбанион обладает высокой энергией и поэтому образуется с трудом. Следовательно, такие кислоты устойчивы [например, бензойная кислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$ кипит без разложения при 250 °С, а додекановая (лауриновая) кислота $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$ — при 298 °С]. Легко декарбоксилируются такие карбоновые кислоты, где образующиеся карбанионы стабилизированы (т.е. имеют низкую энергию образования) с помощью заместителей. Стабилизация карбанионов может осуществляться несколькими путями.

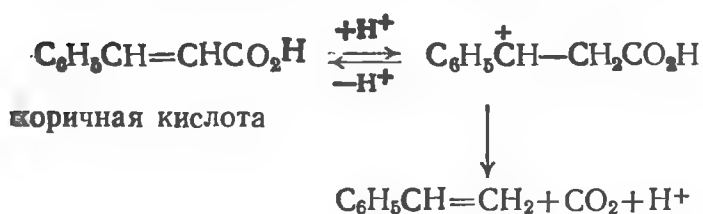
Стабилизация R^- за счет индуктивного эффекта заместителя имеет место в тех случаях, когда углеродный атом, соединенный с карбоксильной группой, связан с высокоэлектроотрицательными заместителями, которые за счет индуктивного сдвига электронов смещают электронную плотность и электрический заряд от отрицательного атома в карбанионе. Примерами могут служить трихлороуксусная кислота и 2,4,6-тринитробензойная кислота, обе разлагаются в кипящей воде.



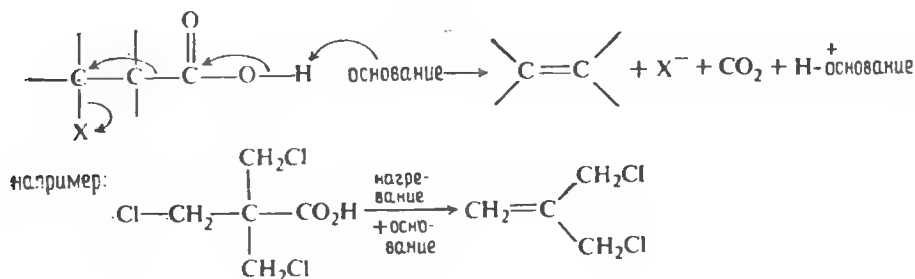
Чаще всего легкое декарбоксилирование обусловлено стабилизацией R^- за счет эффекта сопряжения. В этих случаях атомная орбиталь карбаниона, содержащая свободную пару, перекрывается с другими орбиталями, которые делокализуют электронную плотность и отрицательный заряд. Простейшим примером может служить молекула, где атом, находящийся в β -положении по отношению к карбоксильной функции, содержит вакантную атомную орбиталь:



И хотя такая ситуация в стабильной молекуле недостижима, подобные частицы можно получить при протонировании ненасыщенной кислоты. Так, коричная кислота легко декарбоксилируется в сильноокислом водном растворе при 100°C :

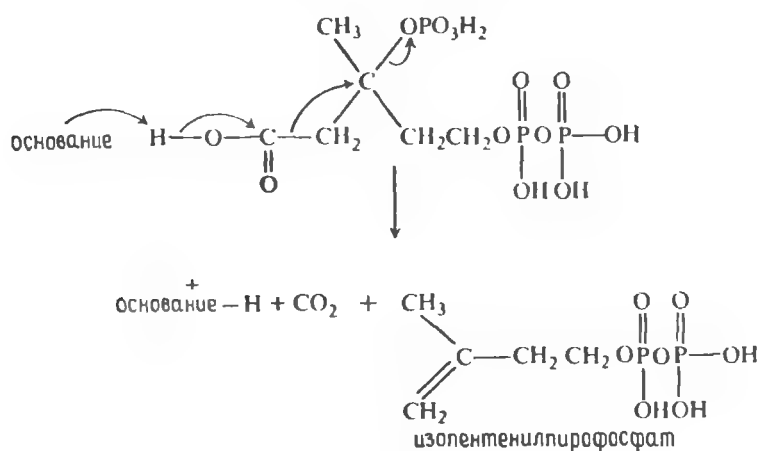


В альтернативном варианте если на β -углеродном атоме нет вакантной атомной орбитали, то уходящая группа в β -положении может быть вытеснена за счет электронной плотности, скопившейся на α -углеродном атоме при разрыве σ -связи с карбоксильной группой.



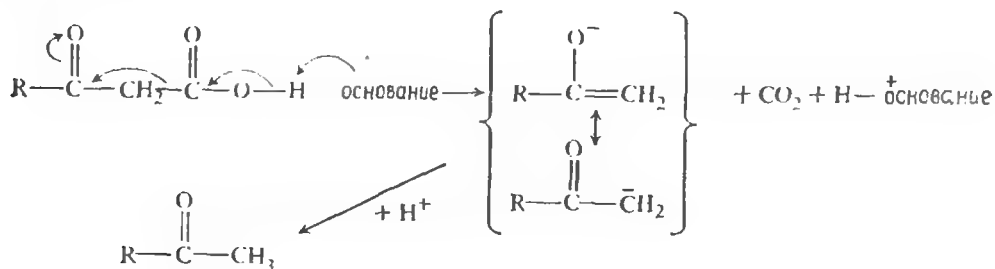
Этот механизм — незначительно усложненный вариант реакции элиминирования (разд. 3.3.1). Важный для биологии пример декарбоксилирования подобного рода был найден при превращении фосфорилированной мевалоновой кислоты (гл. 12) в изо-

пентилпирофосфат (3-метилбут-3-енилпирофосфат):



Эта реакция является одной из стадий превращения уксусной кислоты в стероиды (разд. 22.2) через мевалоновую кислоту и сквален (разд. 3.3.4).

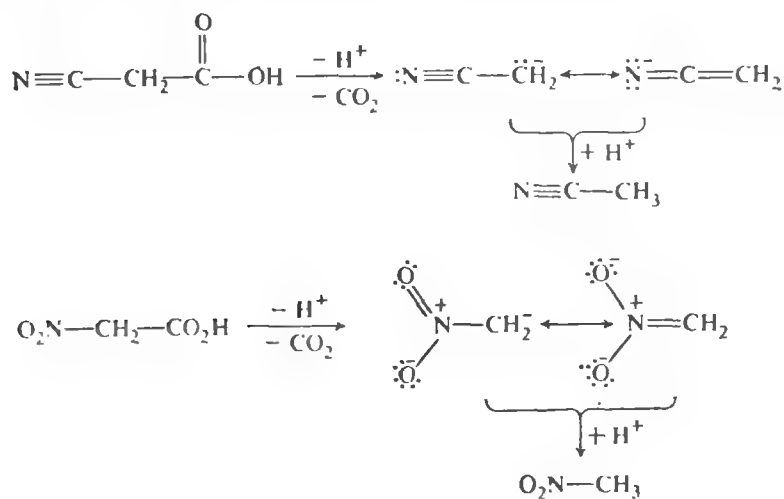
Последний способ сопряженного взаимодействия, облегчающего декарбоксилирование, предполагает стабилизацию развивающегося карбаниона за счет сопряжения с ненасыщенной системой, в которой отрицательный заряд может сконцентрироваться на высокоэлектроотрицательном атоме. 3-Оксокислоты служат хорошими примерами такого взаимодействия. Карбанион, развивающийся на α -углеродном атоме, стабилизирован как енолят-анион.



В дальнейшем енолят-анион, будучи сильным основанием, вырывает протон либо из среды, либо из протонированного основания. Декарбоксилирование 3-оксокислот, таких, как ацетоуксусная кислота (разд. 15.2.2), щавелевоуксусная кислота (разд. 15.1.5), осуществляется по этому же механизму в присутствии основания.

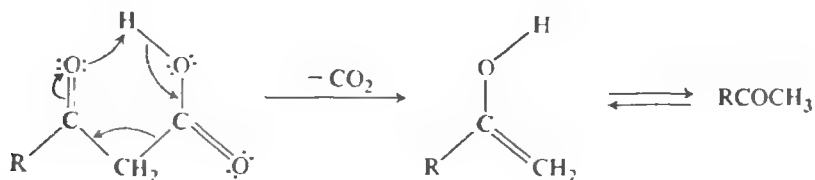
Соседняя карбонильная функция является не единственным примером группы, которая способствует декарбоксилированию описанным способом. В данной реакции будет эффективна любая группа, которая может стабилизировать повышенную электронную плотность и заряд в промежуточном карбанионе (т. е. может действовать как «электронная впадина»). Легко декар-

боксилируются за счет мезомерной стабилизации аниона как α -циано-, так и α -нитрокарбоновые кислоты:



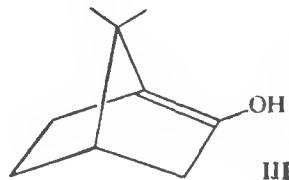
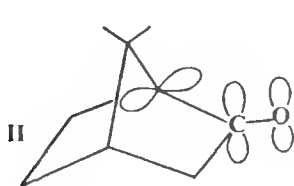
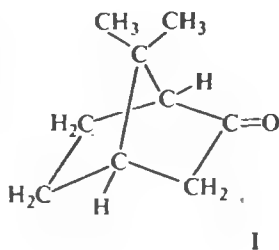
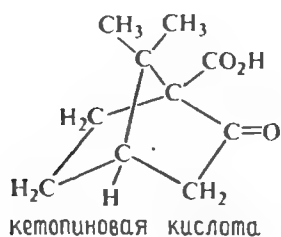
Однако ненасыщенные углеводородные группы в такого рода реакциях неэффективны. Они хотя и имеют по соседству с развивающимся карбанионом π -систему, но у них нет электроотрицательного атома, на котором могли бы сконцентрироваться электронная плотность и заряд. Так, пент-3-еновая кислота $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ устойчива к нагреванию, кипит без разложения при 193°C .

Все механизмы, рассматриваемые до сих пор, включали первоначальный отрыв протона от карбоксильной группы под действием внешнего основания (необязательно сильного, во многих случаях достаточно воды). 3-Оксокислоты могут подвергаться декарбоксилированию по слегка отличающемуся механизму, предполагающему, что взаимодействует неионизированная молекула, в которой кетонная карбонильная группа действует как основание в синхронном процессе переноса протона и отщепления диоксида углерода.



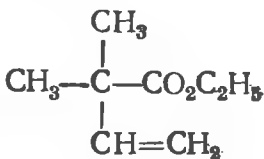
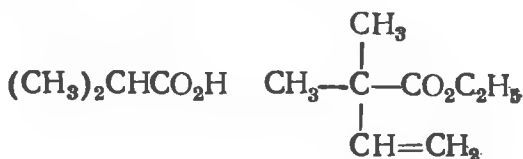
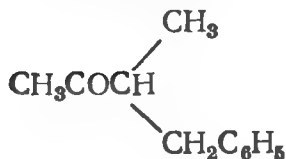
Отметим, что, согласно этой схеме, первоначально образуется енол, хотя дальнейшее таутомерное превращение дает в качестве основного конечного продукта реакции кето-форму. Известны случаи, когда молекулярная геометрия 3-оксокислот препятствует образованию енола, хотя сама кето-форма устойчива. В таких случаях 3-оксокислоты не декарбоксилируются.

Примером может служить кетопиновая (1-дезметилкамфор-1-карбоновая) кислота. На первый взгляд может показаться, что это соединение должно легко декарбоксилироваться с образованием известного кетона I, но на самом деле кислота устойчива при нагревании (т. пл. 234 °С). Каркасная структура молекулы фиксирует π -орбитали кетонной карбонильной группы почти в перпендикулярном положении по отношению к σ -связи, которая при декарбоксилировании должна разорваться (II). Орбитали не могут достичь параллельного расположения, вследствие этого не происходит их перекрывание, невозможна стабилизация карбаниона и не образуется енол III — таутомер кетона I.

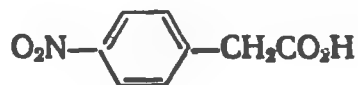
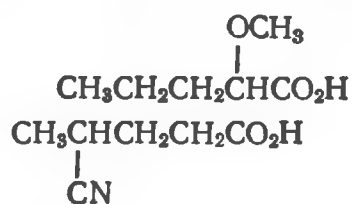
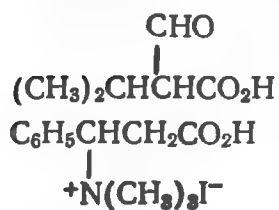


Задачи

1. По какому механизму 2-гидроксимасляная кислота при нагревании с минеральной кислотой превращается в лактид? Сколько стереоизомерных лактидов образуется в этой реакции из рацемической 2-гидроксимасляной кислоты? Нарисуйте проекционные формулы для иллюстрации конфигурации продуктов.
2. Обработка диэтиладипата (разд. 11.2) этоксидом натрия дает соединение А ($C_8H_{12}O_3$), которое при кипячении с разбавленной соляной кислотой образует этанол, диоксид углерода и кетон Б (C_5H_8O). Гидрогенизация Б дает спирт В ($C_5H_{10}O$), который не обесцвечивает бромную воду или разбавленный раствор перманганата калия. Какова структура соединений А, Б и В? Напишите механизм реакции диэтиладипата с этоксидом натрия.
3. Какое из следующих соединений может дать фиолетовое окрашивание с раствором хлорида железа(III): $CH_3COCH(CH_3)CO_2C_2H_5$, $CH_3COC(CH_3)_2CO_2C_2H_5$, $(CH_3)_3CCOCH_2CO_2C_2H_5$, $CH_3COCH_2CH_2CO_2C_2H_5$.
4. Исходя из ацетоуксусного эфира, предложите схемы синтеза следующих соединений:



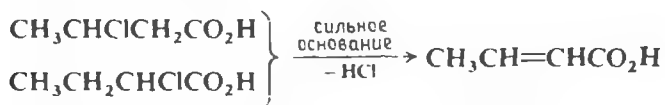
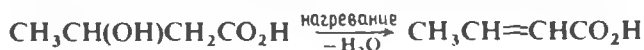
5. Напишите механизм реакции ацетоуксусного эфира с гидроксиламином (разд. 15.2.2). Можно ли ожидать циклизацию в условиях основного катализа?
6. Какие из следующих соединений будут легко декарбоксилироваться? Ответ поясните.



α , β -Ненасыщенные алифатические карбоновые кислоты

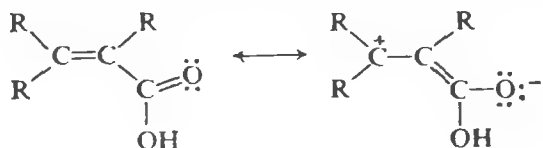
Существует немало классов ненасыщенных карбоновых кислот, отличающихся относительным расположением двойной связи и карбоксильной группы. В тех кислотах, где функции изолированы, химические свойства являются комбинацией свойств алкенов и карбоновых кислот, но там, где группы расположены по соседству, в поведении вещества появляются существенные изменения за счет сопряжения двойной связи и карбонила. Мы остановимся исключительно на сопряженных ненасыщенных кислотах, которые в соответствии с устаревшей номенклатурой (разд. 8.1) известны как α , β -ненасыщенные кислоты.

Получить α , β -ненасыщенные карбоновые кислоты можно или при дегидратации гидроксикислот, или в результате дегидрогалогенирования галогенозамещенных кислот:

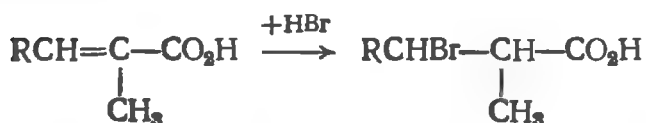


При соответствующем замещении образуется смесь *цис*—*транс*-изомеров.

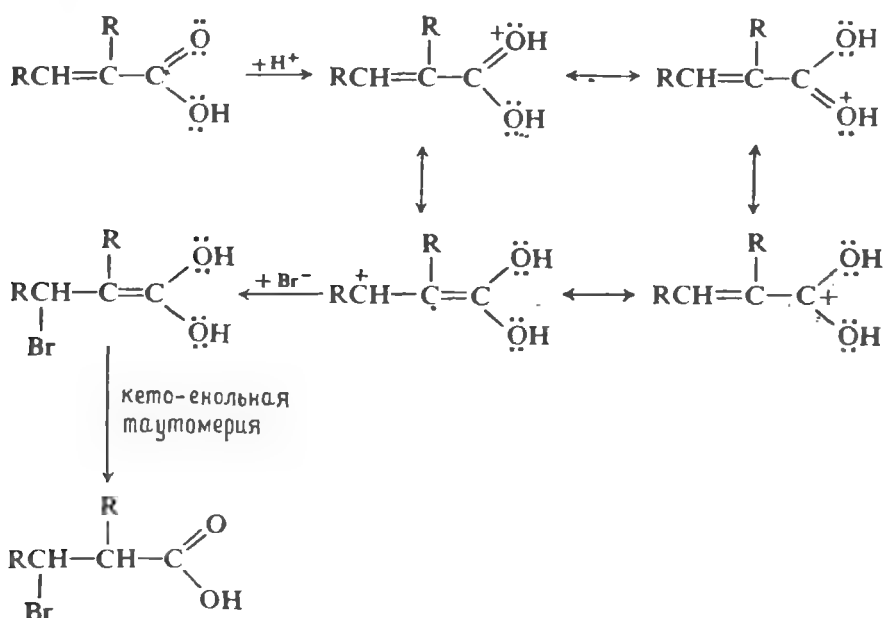
Реакции карбоксильной группы в α , β -ненасыщенных карбоновых кислотах практически не меняются под влиянием соседней двойной связи. С помощью обычных методов можно получить сложные эфиры, ацилхлориды, ангидриды, амиды и т. д. Однако химия двойной связи $\text{C}=\text{C}$ за счет сопряжения с карбонильной группой видоизменяется очень существенно. Как показано с помощью канонических структур, электроотрицательная карбонильная группа перетягивает электронную плотность π -связи (гл. 2), вызывая уменьшение реакционной способности группы $\text{C}=\text{C}$ при взаимодействии с электрофилами.



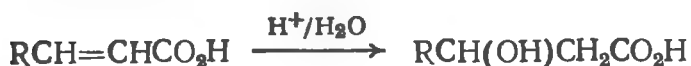
Характерная особенность простых алкенов — быстрая реакция с электрофильными реагентами (например, с бромом) — для алкенов, сопряженных с карбонильной функцией, протекает намного медленнее. Кроме того, электрофильное присоединение, всегда осуществляемое по месту наибольшей электроотрицательности, в случае α,β -ненасыщенных карбоновых кислот проходит по β -углеродному атому (против правила Марковникова):



Реакция, по-видимому, начинается с электрофильной атаки на карбонильный атом кислорода, в результате чего образуется резонансно-стабилизированный катион, который затем реагирует с анионом, последующая перегруппировка приводит к продукту:



Кислотно-катализируемая гидратация протекает обычным образом:

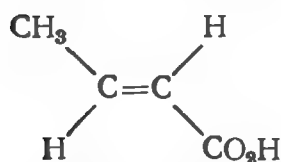


Перемещение электронов в сопряженной системе α,β -ненасыщенных соединений, которое понижает реакционную способность по отношению к электрофилам, вызывает соответствующее повышение активности в реакциях с нуклеофилами. Это является характерной особенностью α,β -ненасыщенных карбонильных соединений. Общая схема нуклеофильного присоединения NX

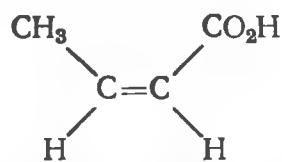
талла (разд. 5.1.1) будет восстанавливать в этих молекулах сопряженную алкеновую группу.

Кротоновая (*E*-бут-2-еновая) кислота $\text{CH}_3\text{—CH=CH—CO}_2\text{H}$ — одна из простейших α,β -ненасыщенных карбоновых кислот. Ее химические свойства типичны для этой группы веществ. Метаболизм длинноцепочечных жирных кислот с четным числом углеродных атомов приводит к образованию на предпоследней стадии разложения тиоэфира кофермента А с кротоновой кислотой (разд. 16.1).

Известен также геометрический изомер кротоновой кислоты — *Z*-бут-2-еновая кислота, однако он очень быстро превращается в более стабильный *E*-изомер.



транс-бут-2-еновая кислота,
E-бут-2-еновая кислота,
кротоновая кислота



цис-бут-2-еновая кислота,
Z-бут-2-еновая кислота
изокротоновая кислота

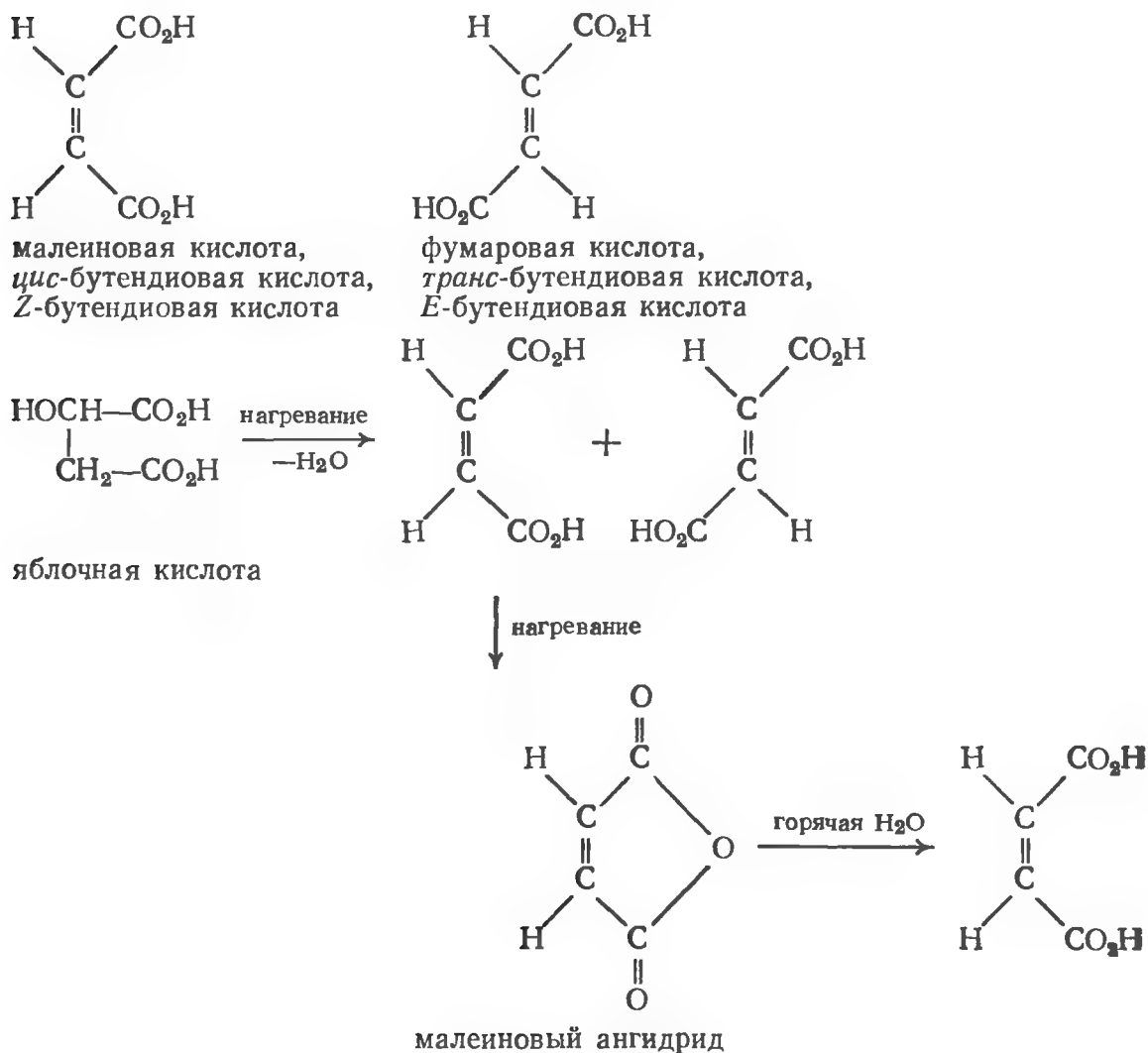
Малеиновая и фумаровая кислоты — широко известный пример *цис*—*транс*-изомеров. Нагревание яблочной кислоты (разд. 15.1.5) приводит к элиминированию воды и образованию двух изомерных кислот. Разделение этих продуктов осуществлено с помощью перегонки, за счет образования maleиновой кислотой (*цис*-изомер) легколетучего циклического ангидрида (т. пл. 60 °С, т. кип. 196 °С), в то время как фумаровая кислота — сравнительно менее летучая и не образует простой ангидрид.

Большие различия в физических свойствах, которые возможны у геометрических изомеров, наглядно проиллюстрированы в табл. 16.1, где приведены данные для maleиновой и фумаровой кислот и их производных. Особенно заслуживает внимания большое различие между значениями pK maleиновой и фумаро-

Таблица 16.1. Физические свойства maleиновой и фумаровой кислот

Свойство	Малеиновая кислота	Фумаровая кислота
Т. пл. кислоты, °С	130	300
Т. пл. амида, °С	266	267
Т. пл. метилового эфира, °С	—8,4	102
Т. кип. метилового эфира, °С	205	192
pK_1 кислоты	2,00	3,03
pK_2 кислоты	6,26	4,47
Растворимость, г/100 г H_2O (20 °С)	41,1	0,5

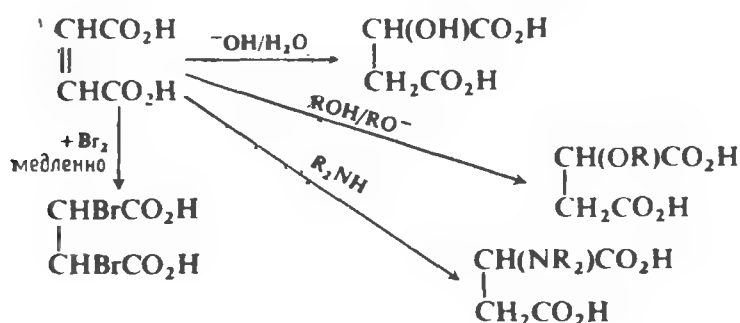
вой кислот, оно обусловлено взаимодействием функциональных групп в *цис*-изомере. В моноанионе малеиновой кислоты могут существовать внутренние водородные связи.



Химические свойства этих кислот обычны. Обе дают по две серии сложных эфиров и солей. Электрофильное присоединение к двойной связи проходит нормально, только очень медленно. При озонлизе образуется глиоксиловая кислота $\text{ONC}-\text{CO}_2\text{H}$. Нуклеофильное присоединение к двойной связи также возможно, поскольку алкен сопряжен с двумя карбонильными группами. Нагревание любого изомера с водным раствором гидроксида натрия приводит к образованию рацемической яблочной кислоты; реакции с алкоксидами или аминами дают соответствующие замещенные янтарные кислоты.

Взаимопревращение малеиновой и фумаровой кислот осуществляется обычными способами. Если нагревать фумаровую

кислоту, то образуется в низкой концентрации малеиновая кислота, при дегидратации которой возникает и отгоняется малеиновый ангидрид. В конечном счете происходит полное превращение фумаровой кислоты в малеиновый ангидрид. Однако если нагревать малеиновую кислоту в запаянной трубке, то образуется истинно равновесная смесь, которая содержит преимущественно фумаровую кислоту. В присутствии света, следов иода или монооксида азота эфиры малеиновой кислоты превращаются в соответствующие эфиры фумаровой кислоты.

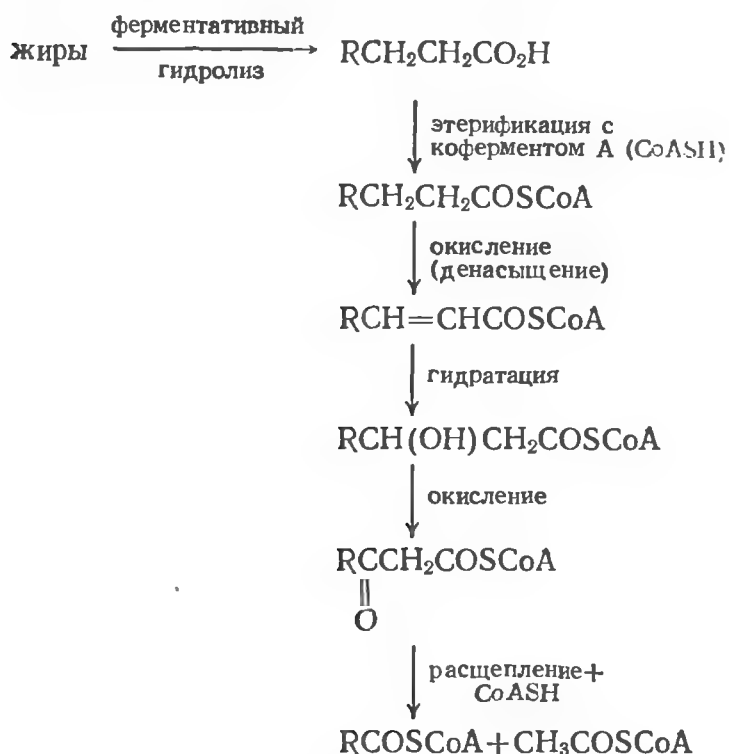


Фумаровая кислота является промежуточным соединением в цикле трикарбоновых кислот и поэтому широко распространена в живых системах.

16.1. Распространение α,β -ненасыщенных карбоновых кислот в биологических объектах

Несмотря на то что простые α,β -ненасыщенные кислоты не имеют большого значения для биохимии, их производные часто являются промежуточными соединениями при синтезе и распаде длинноцепочечных жирных кислот, входящих в состав животных жиров (разд. 8.11). Ферментативные процессы распада суммированы в нижеприведенной схеме. Окисление (превращение в непредельное соединение) насыщенного ацилкофермента А проходит с образованием сложного эфира сопряженной ненасыщенной кислоты, который присоединяет элементы воды, возможно за счет нуклеофильной атаки. Образовавшийся β -гидроксиацилкофермент А окисляется в соответствующий β -оксоацилкофермент А. Затем этот интермедиат расщепляется при взаимодействии с тиольной группой другой молекулы кофермента А. Процесс аналогичен расщеплению 2-оксоэфиров под действием спиртового раствора гидроксида калия (разд. 15.2.2). Повторение этой последовательности реакций приводит к расщеплению длинных цепочек жирных кислот на фрагменты C_2 , которые

затем могут использоваться для дальнейших клеточных реакций.

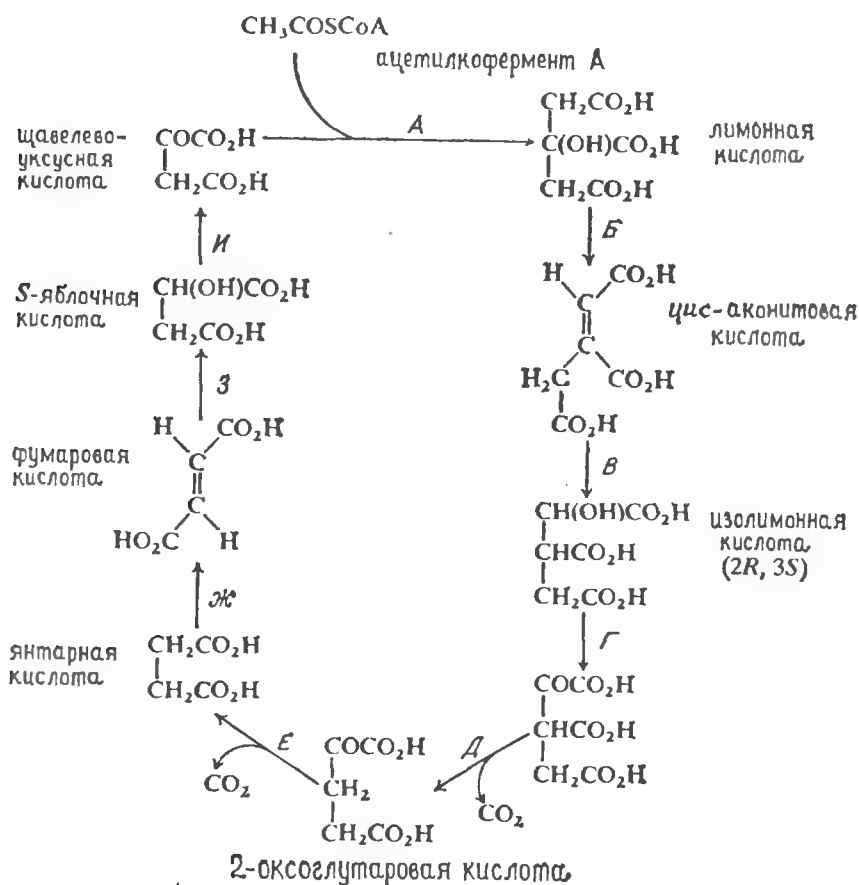


16.2. Цикл трикарбоновых кислот

Цикл трикарбоновых кислот — один из наиболее известных биохимических процессов. Он является типичным для многих подобных последовательных клеточных реакций, в результате которых относительно большое число субстратов может превращаться путем циклических серий реакций, включающих очень небольшое число интермедиатов. В цикле трикарбоновых кислот (также называемом циклом Кребса или циклом лимонной кислоты) суммарная реакция — это окисление уксусной кислоты до диоксида углерода и воды. Этот процесс может либо служить источником энергии, либо давать промежуточные соединения, используемые в биологических синтезах. Уксусная кислота вступает в цикл в виде ацетилкофермента А CH_3COSCoA , дальнейшие превращения показаны на схеме. Все стадии синтеза сравниваются с процессами, происходящими в «обычной» химии, многие важные биохимические аспекты опущены.

А. Соединение ацетилкофермента А и щавелевоуксусной кислоты является примером альдольной реакции (разд. 7.1.4,В), которая осуществляется в результате нуклеофильной атаки енолят-аниона ацетилкофермента А $:\text{CH}_2\text{COSCoA}$ на кетонную карбонильную группу щавелевоуксусной кислоты.

Б. Дегидратация лимонной кислоты до так называемой *цис*-аконитовой кислоты является типичной реакцией дегидратации β -гидроксикислоты (разд. 15.1.3) (см. в разд. 21.1 обсуждение этой реакции).



В. Превращение *цис*-аконитовой кислоты в изолимонную осуществляется по типу гидратации α,β -ненасыщенных кислот. Возможно, реакция инициируется нуклеофильной атакой на сопряженную систему (ср. превращение малеиновой и фумаровой кислот в яблочную).

Г. Стадия простого окисления вторичного спирта в кетон.

Д. Стадия обычного декарбокислирования 3-оксокислоты (разд. 15.2.2).

Е. Стадия окисления 3-оксокислоты до низших карбоновых кислот (разд. 15.2.1).

Ж. Дегидрирование янтарной кислоты до фумаровой — единственная реакция, которую нелегко воспроизвести в лаборатории. По типу этот процесс очень похож на ферментативное окисление эфиров жирных кислот с коферментом А при расщеплении жиров (см. выше). Отметим, что в цикле трикарбоновых кислот это дегидрирование стереоспецифично, образуется только *транс*-изомер и не образуется *цис*-изомер.

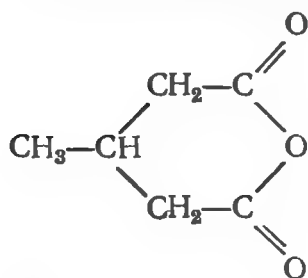
3. Стадия гидратации α,β -ненасыщенных кислот подобна стадии В.

И. Стадия окисления вторичного спирта в кетон.

Можно видеть, что, за исключением стадии Ж, все реакции согласуются с обычными химическими свойствами соединений, включенных в цикл. Принципиальное различие между клеточной реакцией и «лабораторной химией» состоит в скорости и эффективности превращений в клетке благодаря наличию высокоспецифичных белковых катализаторов (ферментов), которые совершенствовались на протяжении миллионов лет биологической истории нашей планеты. Хотя химик все еще не в состоянии воспроизвести все ферментативные реакции, нет оснований предполагать, что это в принципе невозможно.

Задачи

1. Исходя из диэтиловых эфиров малоновой и кротоновой кислот, получите циклический ангидрид



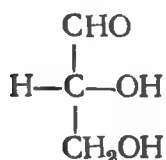
2. При присоединении аммиака по Михаэлю к малеиновой кислоте образуется смесь аммониевых солей рацемической 2-аминоянтарной кислоты. Объясните, почему эта реакция может давать энантиомерные продукты.

Углеводы

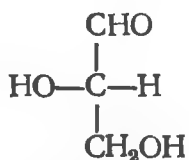
Углеводы — класс органических соединений, представители которого встречаются во всех живых системах. Ранее было установлено, что многие соединения этого класса имеют молекулярную формулу типа $C_m(H_2O)_n$, откуда и произошло название углеводы, смысл которого ограничивается только этим формальным признаком. Термин «углеводы» широко используется для обозначения многих алифатических полигидроксисоединений и их производных.

Простые углеводы (или сахара), имеющие формулу $C_nH_{2n}O_n$ ($n \geq 3$)*, называются моносахаридами и представляют собой полигидроксиальдегиды или полигидроксикетоны. Изомерные соединения $C_3H_6O_3$, $C_4H_8O_4$, $C_5H_{10}O_5$ и $C_6H_{12}O_6$, называемые триозами, тетрозами, пентозами и гексозами соответственно, составляют большую часть природных сахаров. Намного реже встречаются гептозы, октозы и т. д.

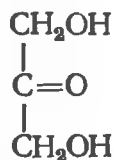
Простейшая молекулярная формула $C_3H_6O_3$ соответствует трем изомерным триозам, две из которых являются энантиомерами:



D-глицериновый
альдегид,
D-глицериновый
альдегид



L-глицериновый
альдегид,
S-глицериновый
альдегид

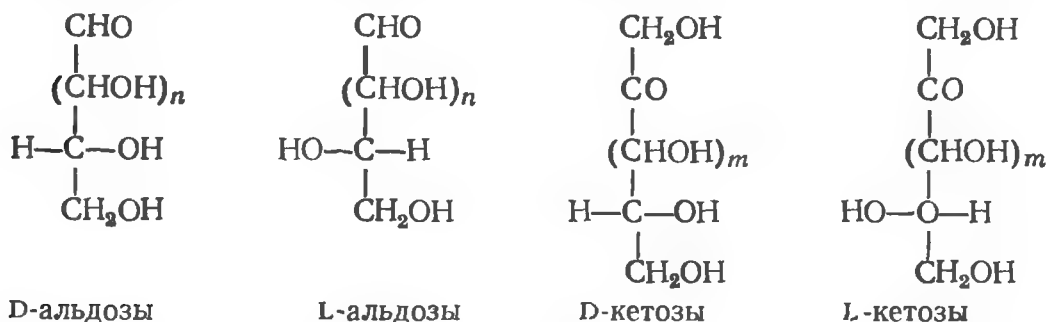


дигидроксиацетон,
дигидроксипропанон

D- и L-Глицериновые альдегиды можно рассматривать как родоначальные соединения двух рядов энантиомерных сахаров — альдоз, которые схематически образуются при включении гидроксиметиленовой группы (>CHOH) между альдегидной

* Химические свойства метаналь (формальдегида) CH_2O и гликолевого альдегида CH_2OHCHO отличаются от свойств сахаров; обычно их не относят к моносахаридам, несмотря на то, что по молекулярным формулам они являются частными случаями общей формулы углеводов.

функцией и соседним хиральным центром. Аналогично дигидроксиацетон — первый член ряда сахаров, называемых кетозами, в состав которых входит кетонная карбонильная группа. Общие структурные формулы этих рядов соединений представлены ниже в виде проекций Фишера:



Из общих схем D-альдоз и D-кетоз (см. схемы на с. 266 и 267) следует, что каждый сахар может давать два эпимерных* соединения, содержащих на одну гидроксиметиленовую группу больше, чем в исходном соединении. Эта группировка дает молекуле еще один дополнительный хиральный центр. Общей характерной чертой всех D-сахаров является конфигурация атома углерода, предпоследнего в углеродной цепи. Если D-сахар изображается с помощью проекций Фишера, имеющей вертикальную углеродную цепь с альдегидной или кетонной группой наверху, то D-сахара всегда (по определению) имеют гидроксильную группу у предпоследнего атома углерода, расположенную справа от цепи. L-Сахара, изображенные таким же методом, имеют гидроксильную группу с левой стороны цепи. Когда первоначально было принято такое обозначение, нельзя было определить, какая из двух альтернативных структур точно соответствует абсолютной конфигурации D-глицеринового альдегида и, следовательно, всем D-сахарам. К счастью, как было показано позже, произвольный выбор был сделан правильно, поэтому проекции Фишера в схемах D-альдоз и D-кетоз соответствуют истинным трехмерным структурам.

Следует отметить, что специфические названия, данные стереоизомерным сахарам, предполагают, что все хиральные центры имеют определенную относительную конфигурацию**. Так, D-рибоза и L-рибоза отличаются конфигурациями не только одного предпоследнего хирального углеродного центра, их струк-

* Диастереомерные структуры, отличающиеся конфигурацией только одного из нескольких хиральных центров, называются «эпимерами».

** В номенклатуре углеводов, содержащих несколько хиральных центров (для других классов веществ — иначе), часто для обозначения относительной или абсолютной конфигурации используются приставки, полученные из названий сахаров (см. разд. 17.2.1, например, D-глюко-сахарная кислота).

туры являются полными зеркальными изображениями, где конфигурации всех хиральных центров различны. Эпимер D-рибозы, в котором конфигурация только предпоследнего атома углерода иная, называется L-ликсозой (ср. проекцию Фишера D-ликсозы).

17.1. Физические свойства углеводов

Простые углеводы обычно представляют собой твердые кристаллические вещества, однако некоторые из них известны только в виде вязких сиропов. Часто при попытке выделить сахар в кристаллическом виде сталкиваются с большими трудностями (ср. очень медленную кристаллизацию меда или «золотого сиропа», являющегося пересыщенным раствором глюкозы и сахарозы). Благодаря возможности образования водородных связей между многочисленными гидроксильными группами сахара, как правило, образуют более твердые кристаллы, чем обычные органические соединения. Они очень хорошо растворимы в воде, умеренно растворимы в этаноле и совсем нерастворимы в таких апротонных растворителях, как эфир, хлороформ или бензол.

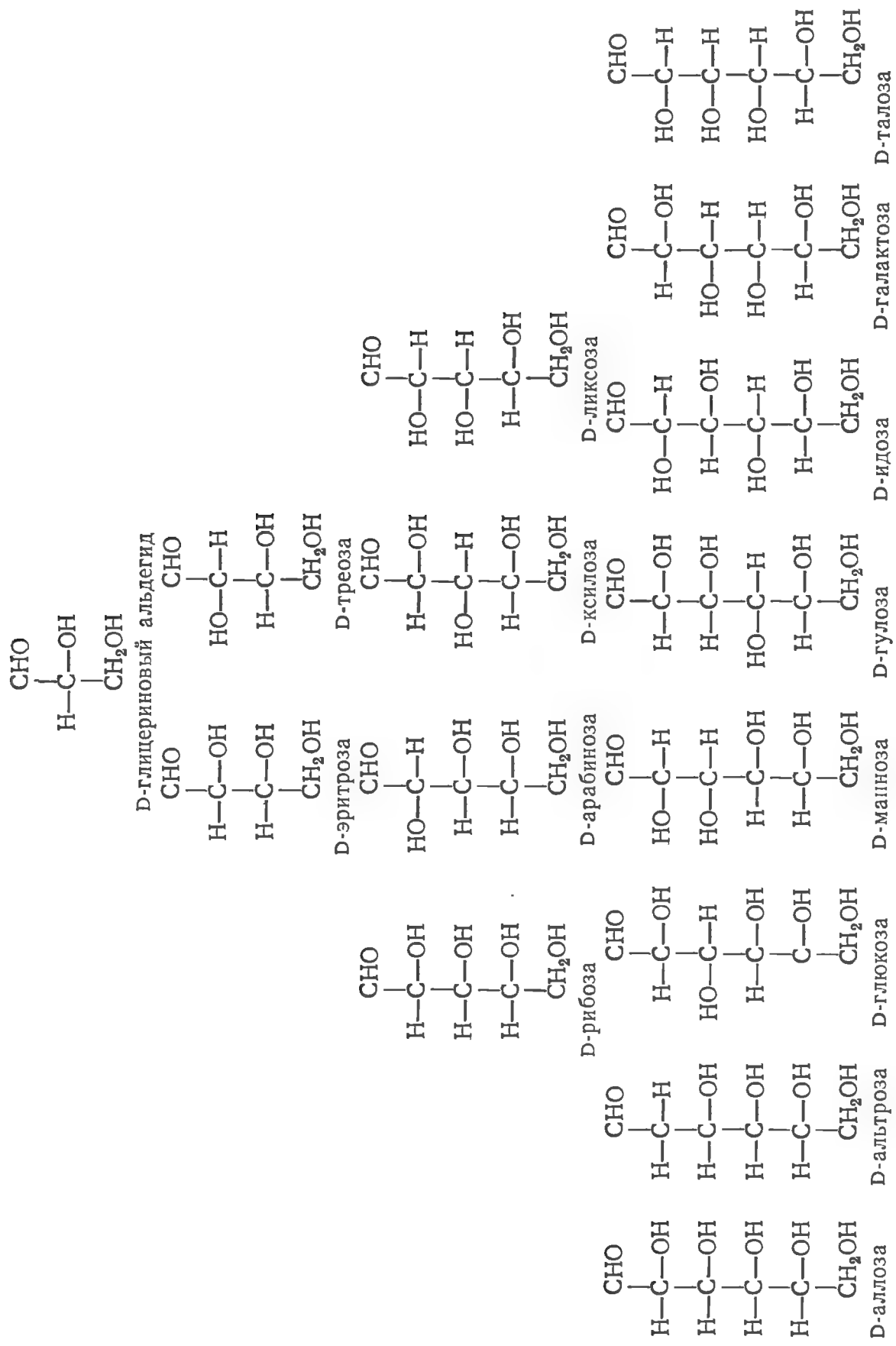
17.2. D-Глюкоза

D-Глюкоза* — один из наиболее распространенных в природе сахаров, и изучение ее химических свойств может служить иллюстрацией химии всех простых сахаров.

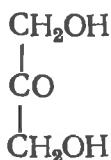
Циклическая структура глюкозы. Хотя для обозначения простых углеводов часто удобно пользоваться формулами с открытыми цепями, более корректно изображать структуры пентоз и гексоз в виде циклов, где карбонильная функция превращается в полуацетальную (разд. 7.1.4, А) в результате соединения с одной из гидроксильных групп в той же молекуле. Обычно таким путем образуются только пяти- и шестичленные циклы, называемые фуранозной и пиранозной структурами в соответствии с названиями родоначальных гетероциклических соединений — фурана и пирана.

В результате возникновения полуацетальной связи карбонильный атом углерода становится новым хиральным центром молекулы, поэтому возможно образование двух

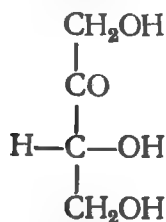
* Название «глюкоза» без префикса D или L может обозначать либо любую из энантиомерных молекул, либо рацемат. Однако в этой книге в дальнейшем везде, где не обозначено каким-либо другим способом, это название используется для обозначения только D-глюкозы.



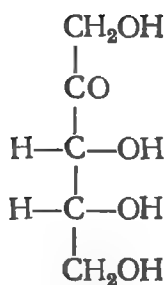
D-Кетозы



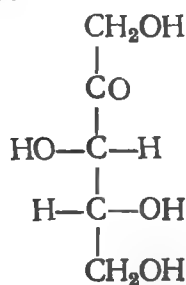
дигидроксиацетон



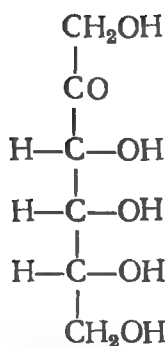
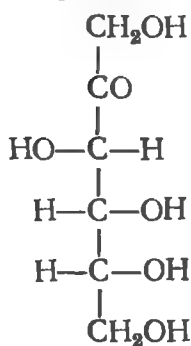
D-эритрулоза



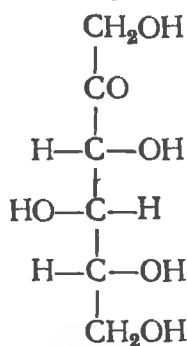
D-рибулоза



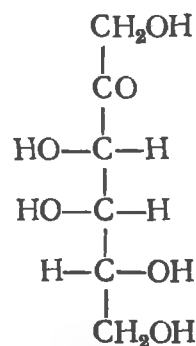
D-ксилулоза

D-аллюлоза
(D-психоза)

D-фруктоза

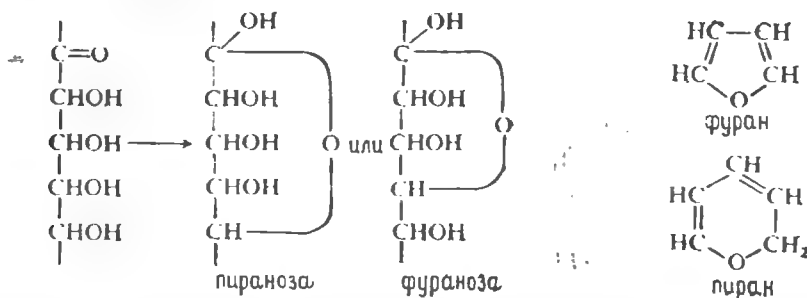


D-сорбоза



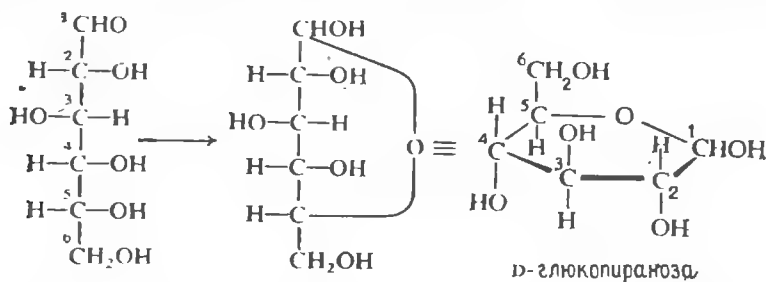
D-тагатоза

эпимерных полуацеталей, и в большинстве случаев известны оба стереоизомера.

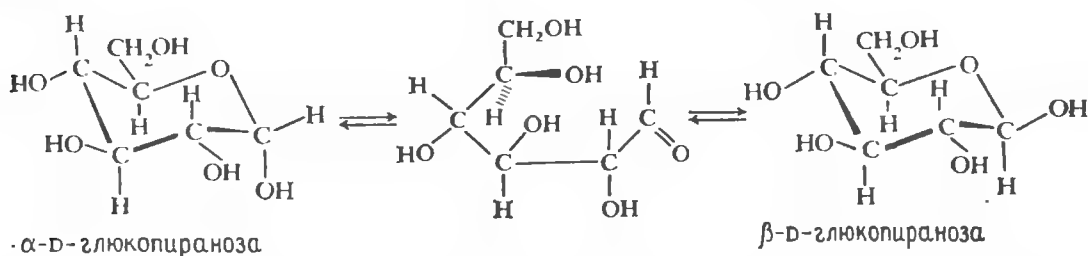


Глюкоза в свободном состоянии находится практически полностью в виде пиранозной формы, и многие ее производные со-

храняют эту циклическую структуру. Такой шестичленный цикл может существовать в виде двух креслообразных конформаций (см. разд. 13.2). Предпочтительной конформацией (показано ниже) будет та, которая содержит больше заместителей в экваториальной конформации. В дальнейшем для изображения циклических структур будут использоваться как «плоские», так и «креслообразные» схемы, поскольку в первом случае более наглядно отражается относительная конфигурация соседних хиральных центров, в то время как второй способ изображения дает более реалистическое представление о форме молекулы.



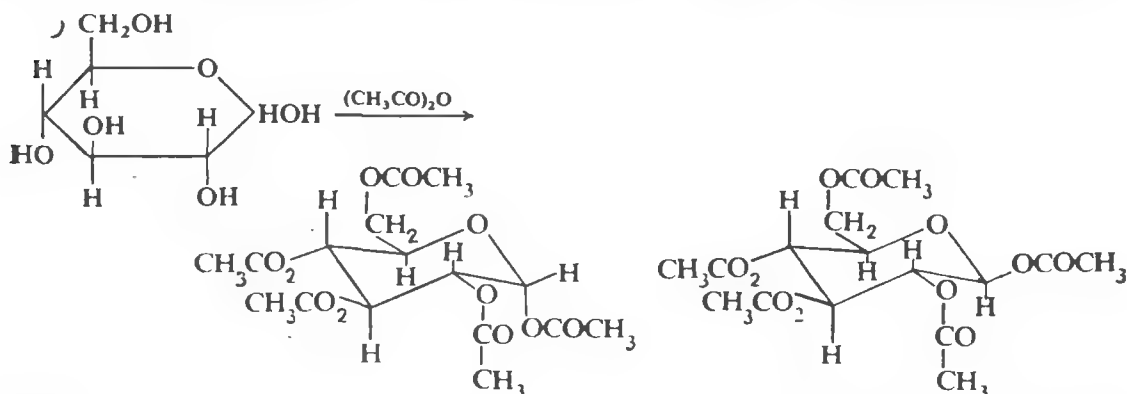
Путем перекристаллизации глюкозы из различных растворителей можно выделить две формы D-глюкозы (называемые α и β), которые отличаются по своей температуре плавления, а также удельным вращением свежеприготовленных растворов (это является подтверждением того, что обнаруженное отличие не является следствием полиморфизма — свойства кристаллической структуры). Однако при выдерживании свежеприготовленных растворов α -D-глюкозы (удельное вращение $+110^\circ$) и β -D-глюкозы (удельное вращение $+19,7^\circ$) вращающая способность растворов медленно изменяется и в конце концов достигает одной и той же величины $+52,5^\circ$. Это явление, называемое «мутаротацией», обусловлено медленным выравниванием соотношения C(1)-эпимеров*; возможно, оно осуществляется через образующуюся в небольшой концентрации открытую альдегидную или соответствующую диольную форму. Это взаимопревращение значительно ускоряется в присутствии следов кислоты или основания.



* Стереизомеры углеводов, отличающиеся конфигурацией только полуацетального углерода C(1), называются «аномерами». «α»-Аномером называется тот изомер, у которого связи C(1)—O и C(5)—C(6) имеют *транс*-расположение относительно цикла.

17.2.1. Реакции глюкозы

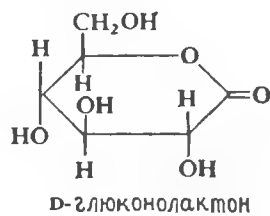
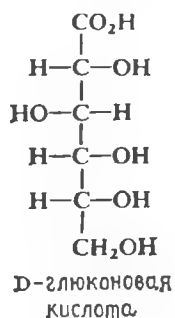
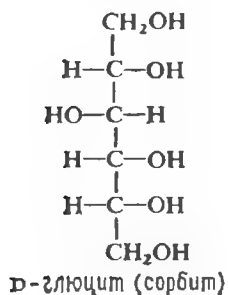
Гидроксильные группы глюкозы можно проацилировать обычным путем с помощью уксусного ангидрида. В зависимости от условий образуются два аномерных пентаацетилпроизводных.



В этих соединениях ацильная группа, соединенная с С(1), очень легко гидролизуется, являясь ацилпроизводным полуацетала, в то время как остальные ацилированные группы проявляют обычную реакционную способность сложных эфиров.

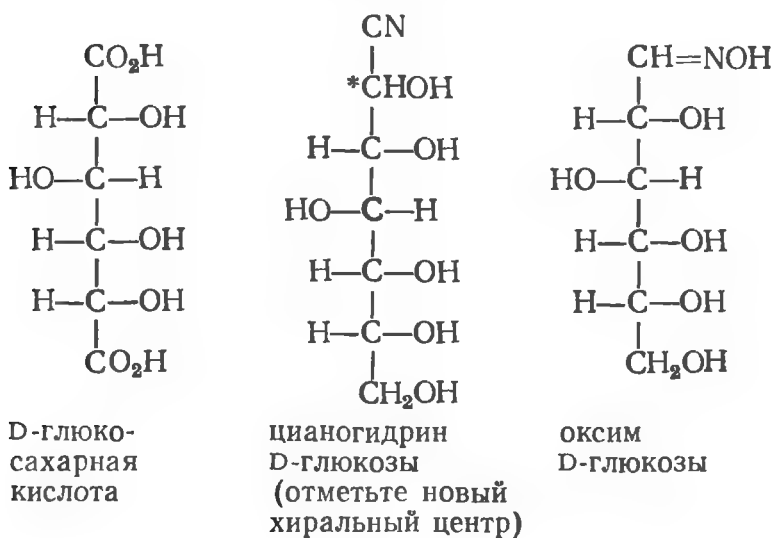
При нагревании глюкозы с концентрированной серной кислотой образуется объемный осадок угля — реакция, типичная для многих алифатических полигидроксисоединений (используется для получения чистого угля из сахарозы).

Для глюкозы характерны многие (но не все) реакции простых альдегидов. Глюкоза не дает пробу Шиффа (разд. 7.1.4,Д) из-за низкого содержания в растворе свободного альдегида, за исключением очень концентрированных растворов. При восстановлении глюкозы (например, амальгамой натрия и водой) образуется соответствующий спирт — сорбит (или глюцит), в то время как при окислении разбавленной азотной кислотой или бромной водой первоначально получается соответствующая карбоновая кислота — D-глюконовая кислота, а при дальнейшем окислении — D-глюко-сахарная кислота. Эти полигидрок-

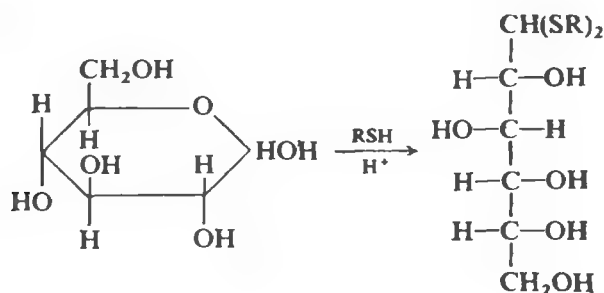


сикарбоновые кислоты охотно образуют лактоны (разд. 15.1.4) (например, D-глюколактон из D-глюконовой кислоты). Глю-

коза легко окисляется фелинговой жидкостью, реагентом Бенедикта или аммиачным раствором нитрата серебра.



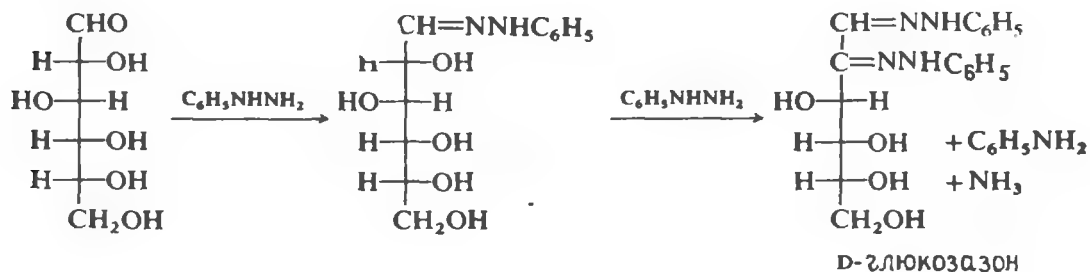
Глюкоза дает некоторые реакции присоединения и конденсации, характерные для альдегидов. При присоединении циановодорода образуются два эписмерных цианогидрина, при взаимодействии с гидросиламином можно получить оксим. В результате реакции глюкозы с тиолами получаются обычные тиацетали:



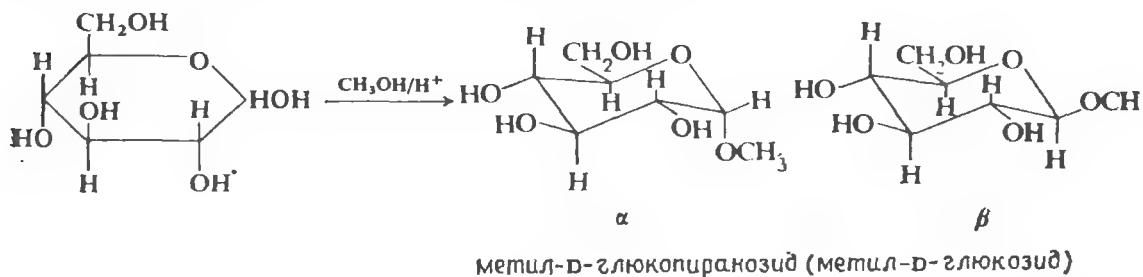
Глюкоза реагирует с фенилгидразином по схеме, типичной для альдоз, кетоз и вообще для α -гидроксиальдегидов и α -гидроксикетонов. Первоначально образуется фенилгидразон (разд. 7.1.4, А), очень хорошо растворимый в воде, что затрудняет его выделение в индивидуальном состоянии. Затем происходит взаимодействие со второй молекулой фенилгидразина, при котором молекула фенилгидразина восстанавливается до фениламина (анилина) и аммиака, а фенилгидразон окисляется до бисфенилгидразона, производного α -дикарбонильного соединения. Эти вещества, называемые озаонами, представляют собой умеренно растворимые твердые соединения желтого цвета, которые в прошлом широко использовались для характеристики и иден-

тификации сахаров*. Следует отметить, что при образовании озазона разрушается один из хиральных центров, так что альдозы, являющиеся эписмерами у С(2) (например, D-глюкоза и D-манноза, D-аллоза и D-альтроза), образуют один и тот же озазон.

Поскольку озазоны получают и из кетоз, то одинаковый озазон дают три сахара (например, D-глюкоза, D-манноза и D-фруктоза при обработке фенилгидрозином образуют D-глюкозазон).



Несмотря на то что при взаимодействии с тиолами происходит раскрытие пиранозного цикла с образованием открытоцепочечных структур, при реакции глюкозы со спиртами образуются совсем другие продукты. Полуацетальная функция, присутствующая в пиранозной циклической структуре, превращается в ацеталь по обычному механизму (разд. 7.1.4, Г), при этом получают два аномерных глюкозида**:



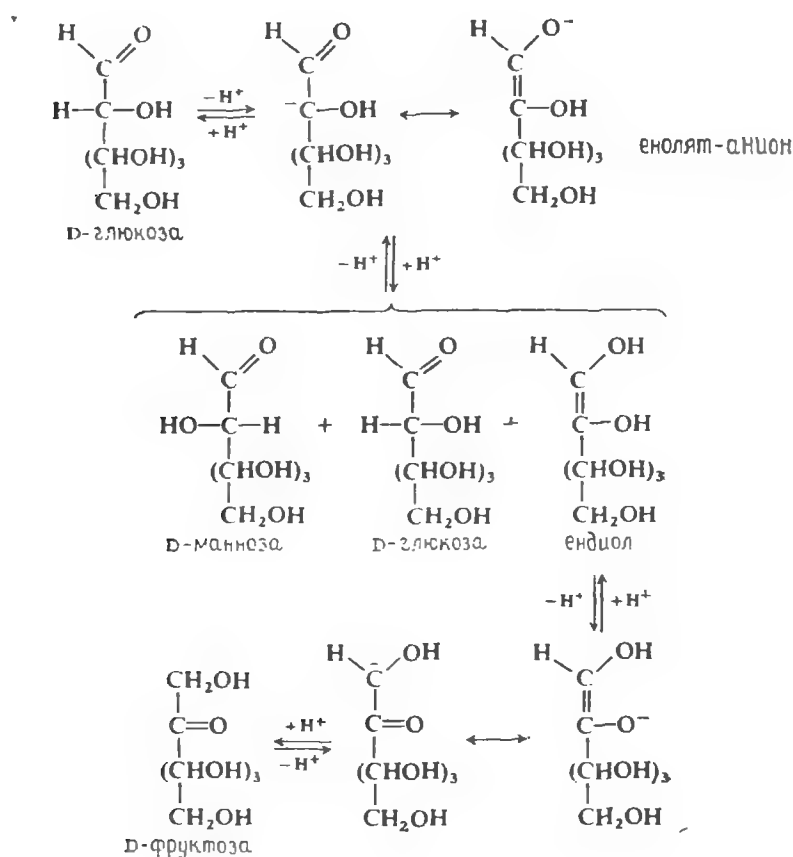
Производные открытоцепочечной структуры глюкозы по этому методу не получают. Гликозиды, подобно обычным ацетальм, легко гидролизуются разбавленной кислотой, но устойчивы

* Хотя озазоны иногда трудно перекристаллизовываются и нередко разлагаются при температуре плавления, они часто обладают очень характерной формой кристаллов или образуют отчетливые кристаллические друзы, что ранее использовалось для идентификации сахаров. В настоящее время этот метод полностью заменен хроматографическим способом.

** Производные сахаров, у которых водородный атом полуацетальной гидроксильной группы замещается на алкильную или арильную группу, называются «гликозиды». Так, производные глюкозы, фруктозы, маннозы и т. д. носят название «глюкозиды», «фруктозиды», «маннозиды» и т. д.

к действию щелочей. В отличие от исходных сахаров глюкозиды и (вообще гликозиды) не окисляются такими щелочными реагентами, как фелингова жидкость и аммиачный раствор нитрата серебра.

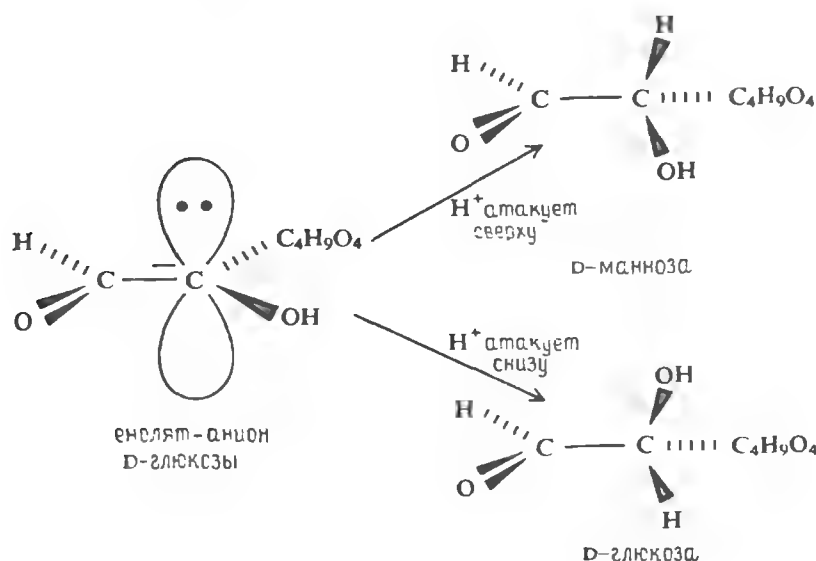
Под действием сильных щелочей глюкоза превращается в коричневые смолообразные продукты, но в слабощелочных растворах глюкоза перегруппировывается, давая смесь гексоз, преимущественно D-глюкозу, D-маннозу и D-фруктозу. Весьма вероятно, что это превращение является результатом енолизации, которая должна осуществляться через открытоцепочечный альдегид.



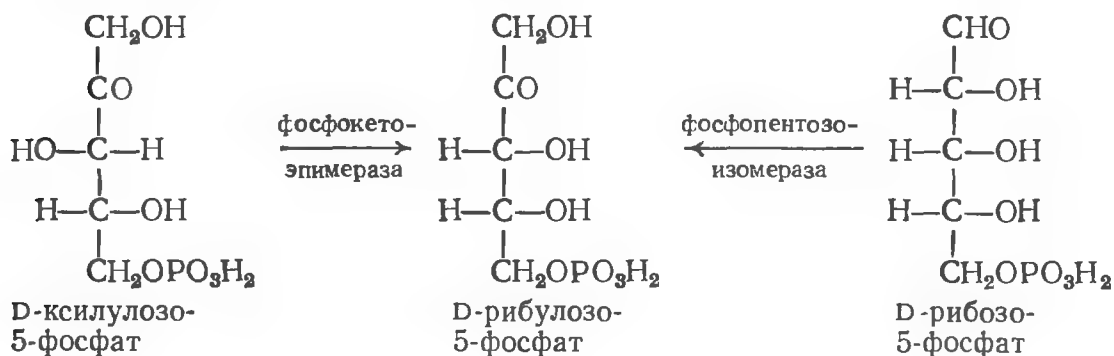
Отщепление протона от атома С(2) D-глюкозы приводит к образованию енолят-аниона, который может вновь протонироваться по С(2), давая либо D-глюкозу, либо D-маннозу в зависимости от направления подхода протона к еноляту.

Альтернативно образовавшийся из глюкозы енолят-анион может протонироваться по кислороду, давая ендиол, который при отщеплении протона от гидроксильной группы у С(2) может превращаться в новый енолят, являющийся производным D-фруктозы. Ендиол, образующийся в этом процессе как про-

межуточное соединение, представляет собой енольную форму D-глюкозы, D-маннозы и D-фруктозы одновременно. Исходя из этого, взаимопревращение указанных трех сахаров можно рассматривать как частный случай процесса, обуславливающего рацемизацию энантиомеров, имеющих хиральный центр по соседству с карбонильной группой (гл. 12). Подобную же последовательность реакций можно написать для превращения D-фруктозы в ее эпимер — D-аллулозу.

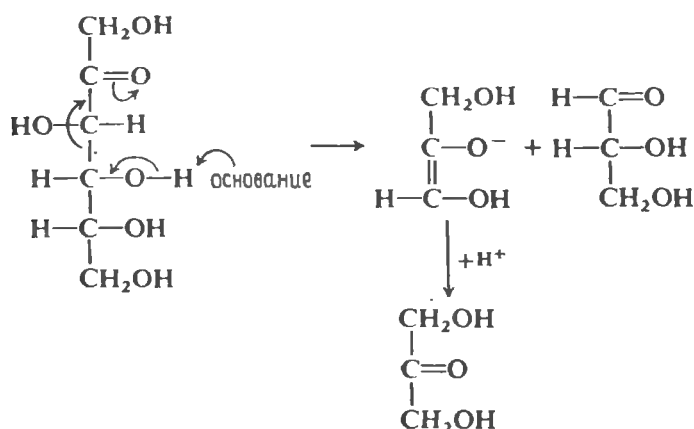


Взаимодействия такого типа встречаются в биохимических процессах, и ниже приводятся два примера, взятые из цикла фотосинтеза. Следует заметить, что в обоих случаях гидроксиметиленовая группа, подвергающаяся изменению, расположена по соседству с карбонильной группой.



Еще одно превращение сахаров, осуществляемое в щелочной среде, — это разложение моносахаридов на более мелкие молекулы по реакции, обратной альдольному присоединению. Типичным примером может служить расщепление D-фруктозы на ди-

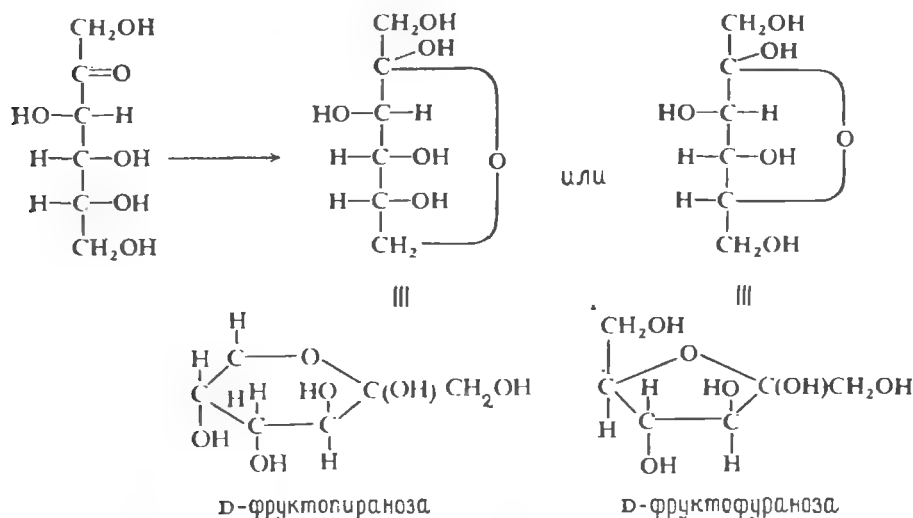
гидроксиацетон и D-глицериновый альдегид:



Сравните этот механизм с механизмом альдольного присоединения (разд. 7.1.4, В). Ферментативное расщепление фруктозо-1,6-дифосфата до D-глицеральдегид-3-фосфата и дигидроксиацетонфосфата является важной стадией анаэробного гликолиза (разд. 17.5).

17.3. D-Фруктоза

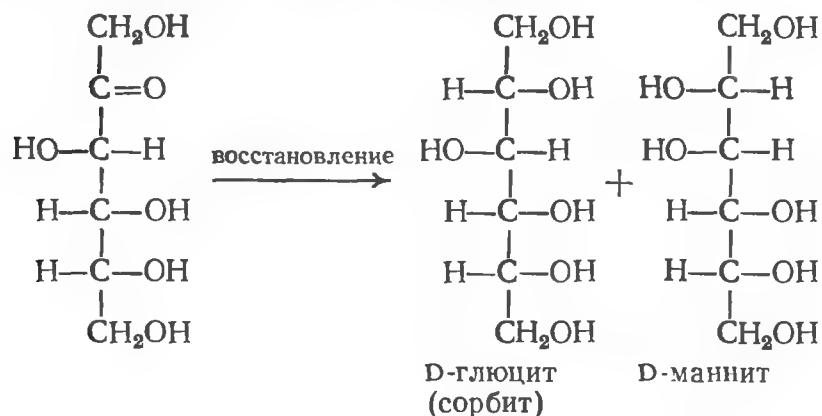
D-Фруктоза — одна из самых известных кетоз; она находится в сахарозе, откуда ее можно получить путем кислотного или ферментативного гидролиза. Фруктоза так же, как и глюкоза, существует преимущественно в форме циклического полуацеталя:



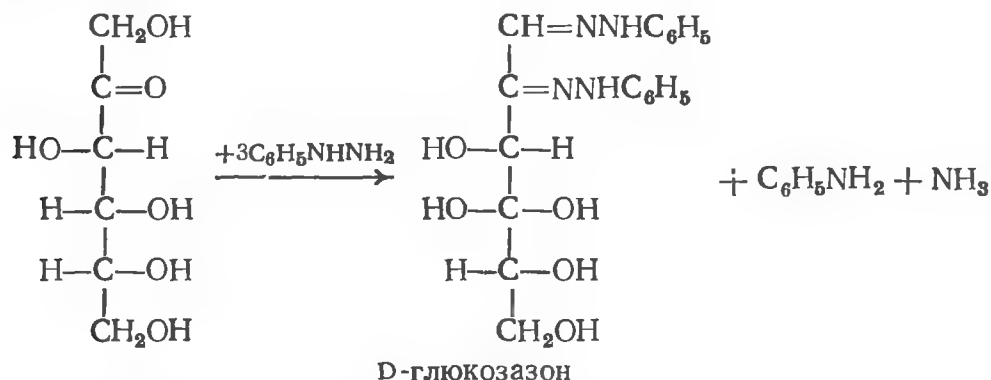
Кристаллическая фруктоза находится полностью в пиранозной форме, однако производные фруктозы встречаются в форме как пиранозного, так и фуранозного изомера. Подобно глюкозе, растворы фруктозы подвергаются мутаротации.

17.3.1. Свойства D-фруктозы

Во многих реакциях поведение фруктозы сходно с глюкозой. Обработка уксусным ангидридом дает два аномерных пентаацетата, с концентрированной серной кислотой происходит обугливание. Восстановление приводит к смеси двух эпитимических полиолов, поскольку гидроксиметиленовая группа в результате реакции дает новый хиральный центр. Один из полиолов идентичен продукту восстановления D-глюкозы, а другой получается при восстановлении D-маннозы:



Стереохимическая взаимосвязь между D-фруктозой, D-глюкозой и D-маннозой становится очевидной при образовании D-глюкозазона в результате обработки D-фруктозы фенилгидразином:

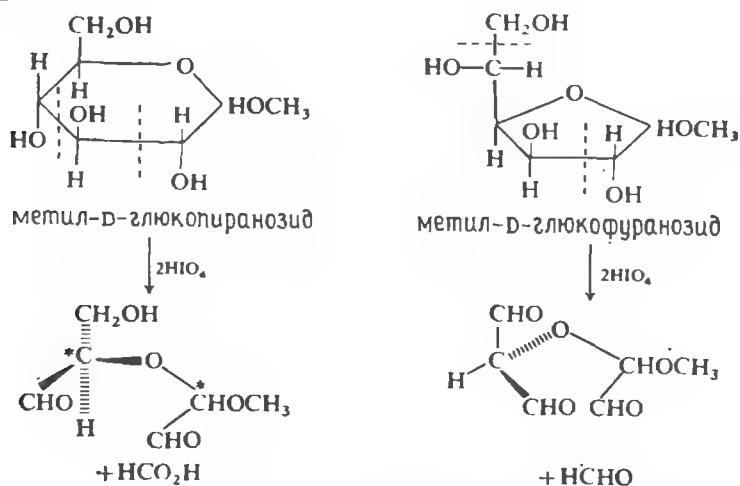


Окисление фруктозы проходит с разрывом углеродной цепи, при этом образуются кислоты с пятью или меньшим числом атомов углерода. В отличие от простых кетонов α-гидроксикетоны, такие, как, например, фруктоза, легко окисляются даже под действием слабых окислителей, какими являются фелингова жидкость и аммиачный раствор нитрата серебра.

Так же как и в случае глюкозы, фруктоза дает несколько типичных производных по карбонильной группе: в результате присоединения циановодорода образуются два эпитимических цианогидрина, известен *n*-нитрофенилгидразон фруктозы.

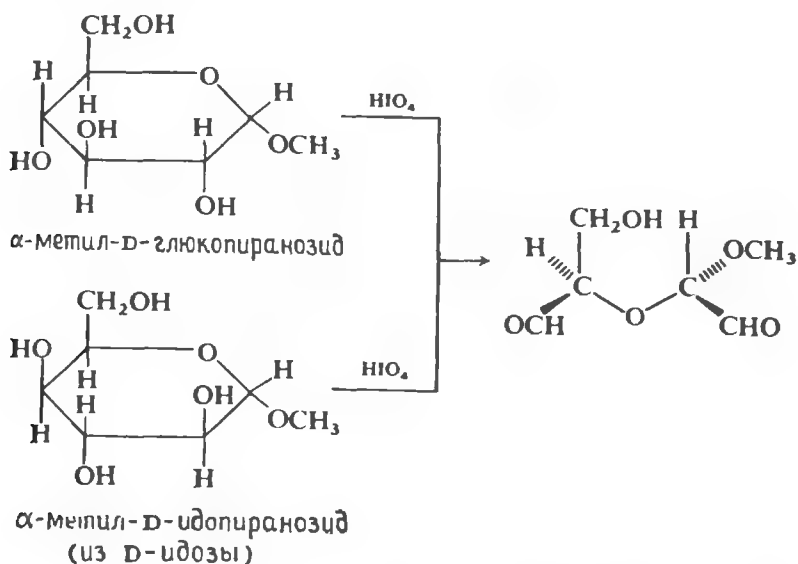
17.4. Окисление иодной кислотой сахаров и их производных

Реакция иодной кислоты с *виц*-диолами имеет важное значение в химии углеводов, которые в своем составе содержат немало таких пар гидроксильных групп. В то время как свободные альдозы и кетозы под действием иодной кислоты полностью окисляются до муравьиной кислоты, формальдегида и диоксида углерода, такие производные, как метилгликозиды, подвергаются окислительному расщеплению с образованием продуктов, характерных для циклического строения исходного вещества. Например, метилглюкозид может иметь фуранозную и пиранозную циклические структуры, которые удается различить по продуктам окисления иодной кислотой. Пиранозид должен взаимодействовать с двумя молекулами иодной кислоты с образованием одной молекулы муравьиной кислоты при расщеплении связей, отмеченных на схеме. Фуранозное производное также должно реагировать с двумя молекулами иодной кислоты, давая одну молекулу формальдегида и различные остаточные фрагменты. Муравьиную кислоту можно легко отличить от формальдегида, определив тем самым пяти- и шестичленные структуры исходных сахаров.

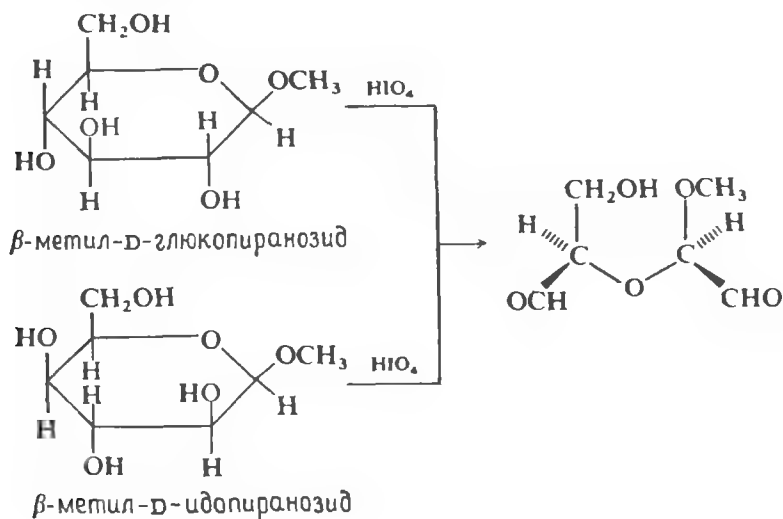


Реакция с иодной кислотой может дать еще одну ценную информацию о структуре сахаров. На схеме видно, что диальдегид, полученный при окислении пиранозида иодной кислотой, содержит два хиральных центра (отмеченных звездочкой) с конфигурацией, сохранившейся от исходного гликозида. Один из них является предпоследним углеродным атомом в цепи, конфигурация которого по определению такая же, как и у всех других β -сахаров, в то время как второй хиральный центр в диальдегиде — это атом углерода ацетальной функции, альтернативная конфигурация которого дает аномерные гликозиды. Таким образом, используя реакцию с иодной кислотой, можно соотно-

ситель конфигурацию С(1) всех аномерных метилгликопиранозидов, производных D-альдогексоз, поскольку все α -метилпиранозиды D-альдогексоз будут образовывать при окислении иодной кислотой один и тот же диальдегид:



Аналогично β -метилпиранозиды D-альдогексоз дают при окислении иодной кислотой эпимерные диальдегиды:



17.5. Гликолиз

Важный биологический процесс, при котором в результате превращений глюкозы создаются запасы энергии, называется гликолизом (схема приведена ниже). Общий путь использования некоторых углеводов в качестве источника питания начинается от глюкозо-6-фосфата, который образуется при фосфорилировании свободной глюкозы аденозинтрифосфатом (АТФ, разд. 19.3).

фосфатов в результате ретроальдольной реакции (разд. 17.2.1). Дигидроксиацетонфосфат обратимо превращается в изомерный глицеральдегид-3-фосфат. Окисление этого вещества до глицериновой кислоты-3-фосфата является реакцией, в результате которой создается значительный запас энергии и образуется АТФ из аденозиндифосфата (ADP) и неорганического фосфата. Реакция осуществляется через смешанный ангидрид карбоновой и фосфорной кислот. Окисление на этой стадии проходит за счет превращения клеточного реагента (кофермента) NAD в его восстановленную форму NADH (разд. 19.3). Затем глицериновая кислота-3-фосфат изомеризуется в глицериновую кислоту-2-фосфат, при элиминировании воды из которой образуется фосфат енольной формы пировиноградной кислоты. Это соединение, будучи сильным фосфорилирующим агентом, подобно предыдущей реакции образования смешанного ангидрида, переводит ADP в АТФ, сама превращаясь при этом в пировиноградную кислоту.

На этой стадии гликолиз может завершаться двумя способами. В обоих случаях осуществление дальнейших превращений связано с более легким восстановлением NAD в NADH. Кофермент NAD присутствует в клетках в очень незначительных количествах, так что если гликолиз останавливается на стадии пировиноградной кислоты, то клетка быстро расходует NAD. Гликолиз в мышечных тканях регенерирует NAD из NADH путем восстановления пировиноградной кислоты в *S*-молочную кислоту, в то время как дрожжи превращают пировиноградную кислоту в этанол и диоксид углерода (разд. 19.1) и регенерируют NAD при восстановлении уксусного альдегида в этанол. Заметим, что суммарно оба процесса дают АТФ в чистом виде и заключаются только в перегруппировке атомов глюкозы. Кроме того, оба превращения осуществляются без участия внешних окислителей.



Дрожжи и другие микроорганизмы растут анаэробно, и мышцы запасают существенную энергию за короткий срок без потребления молекулярного кислорода. Кислородное расщепление жиров и окисление ацетилкофермента А в цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2) — параллельные источники энергии для мышечной деятельности. Во время отдыха гликоген вновь синтезируется в печени из молочной кислоты по механизму, обратному процессу гликолиза. Альтернативно пировиноградная кислота, получаемая прямо при гликолизе или путем восстановления молочной кислоты, может далее окисляться в ацетилкофермент А (разд. 16.2), который затем участвует в цикле трикарбоновых кислот.

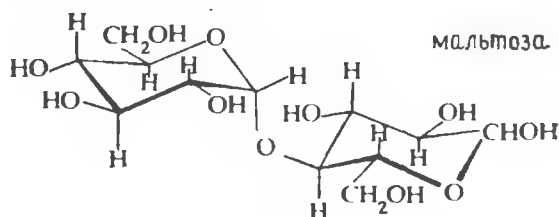
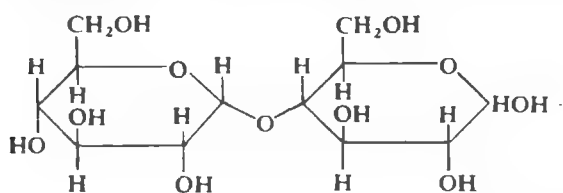
17.6. Олигосахариды и полисахариды

К углеводам относятся многие соединения, обладающие более сложной структурой, чем простые сахара. Большинство углеводов, встречающихся в природе, состоит из двух или более молекул сахаров. Названия различных классов углеводов показывают, из какого числа молекул простого сахара (моносахаридов) состоит молекула углевода (например, дисахариды и трисахариды), в то время как термины «олигосахариды»* и «полисахариды»* используются для обозначения соединений, содержащих мало или много моносахаридных фрагментов. Хотя многие полисахариды построены из гексоз, также хорошо известны полисахариды, содержащие тетразы и пентозы.

Формально образование полисахаридов из моносахаридов можно представить как превращение полуацетальной функции в ацетальную (гликозиды) за счет соединения гидроксильной группы одной молекулы сахара с гидроксильной группой другого моносахарида. В результате возникает цепочка последовательно соединенных через кислородные атомы остатков сахаров. Точно так же как при превращении глюкозы в метилглюкозид образуются два аномерных продукта (разд. 17.2.1), так и стереохимия кислородных мостиков между остатками сахаров может быть различной. Существенное отличие биологических свойств различных полисахаридов обусловлено особенностями пространственного строения эфирных мостиков.

Некоторые из наиболее известных дисахаридов изображены ниже:

Мальтоза — дисахарид, получающийся при ферментативном расщеплении крахмала, — образуется при соединении двух мо-



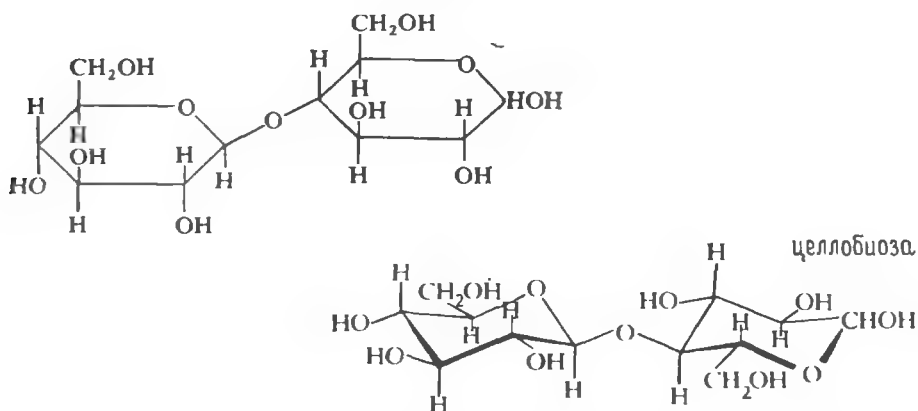
лекул D-глюкозы. Оба остатка глюкозы имеют пиранозный цикл и соединяются друг с другом за счет полуацетальной гидроксильной группы одной молекулы с гидроксильной группой у C(4) дру-

* Олиго — несколько, поли — много.

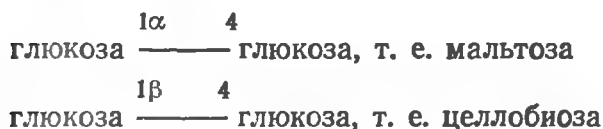
гой. Заметим, что стереохимия связи такая же, как в α -глюкозиде.

Поскольку полуацетальная функция второй (правой) молекулы глюкозы остается свободной, мальтоза является восстанавливающим сахаром (т. е. восстанавливает фелингову жидкость и аммиачный раствор нитрата серебра). Кроме того, мальтоза образует α - и β -аномеры.

Целлобиоза — дисахарид, получаемый при химическом расщеплении целлюлозы, — построен из двух молекул D-глюкозы, соединенных таким же способом, как в мальтозе, с тем отличи-



ем, что по стереохимии кислородного мостика целлобиоза является β -гликозидом*. Подобно мальтозе, целлобиоза имеет свободную полуацетальную функцию и является поэтому восстанавливающим сахаром. Написание полных структурных формул дисахаридов или более сложных олигосахаридов довольно утомительно. Во многих случаях оказался удобным следующий краткий способ изображения цепочек остатков сахаров:



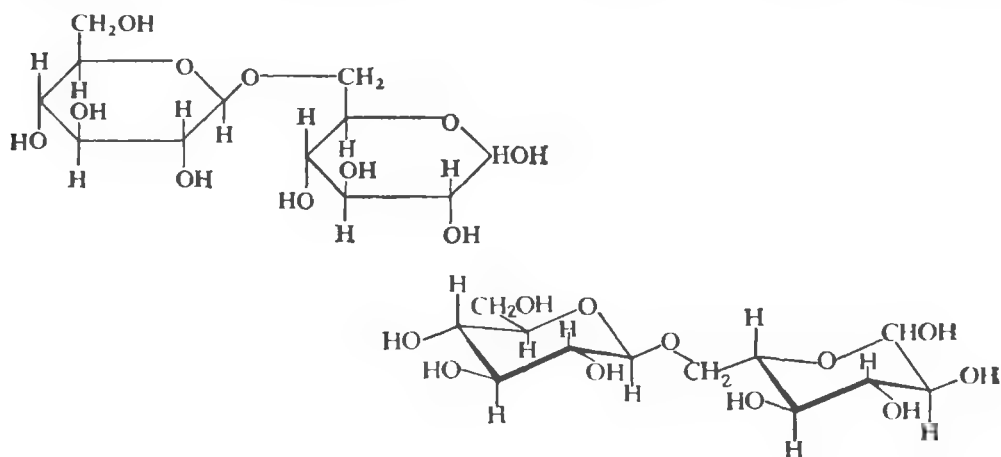
Символы над линией, соединяющей остатки сахаров, обозначают положение и стереохимию гликозидной связи.

Составить представление о значении для биологических объектов стереохимии связи между остатками сахаров можно при сравнении мальтозы и целлобиозы. Мальтоза гидролизруется под действием мальтазы — фермента, присутствующего в дрожжах, который может вызывать гидролиз многих производных α -D-глюкозы, например α -метил-D-глюкозида. Однако мальтаза неэффективна по отношению к целлобиозе, хотя молекулы

* Сравните стереохимию ацетальной группы с α - и β -метилглюкозидами (разд. 17.2).

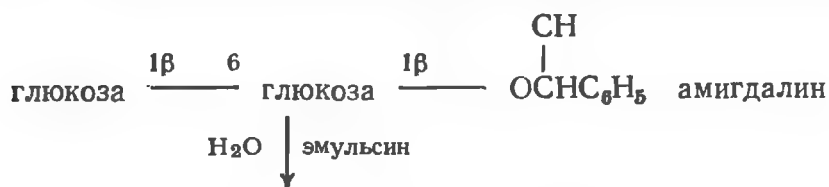
дисахаридов так похожи. Целлобиоза гидролизруется до глюкозы под действием эмульсина (фермента, находящегося в миндале*), который активен по отношению к β -гликозидам, но не оказывает никакого влияния на мальтозу и другие α -гликозиды. Причина такого специфического действия, по-видимому, в том, что до начала реакции фермент адсорбирует субстрат на особой части поверхности белковой молекулы («активный центр»), причем в этом взаимодействии фермента и субстрата решающую роль играет пространственный фактор. Изменение стереохимии субстрата приводит к тому, что молекула не может взаимодействовать с активным центром фермента и становится поэтому нечувствительной к атаке. Биологическое разделение рацемических смесей (гл. 12) основано на этом свойстве стереоспецифичности взаимодействия субстрата с ферментом.

Генциобиоза (глюкоза $\xrightarrow{1\beta \quad 6}$ глюкоза) также образуется из двух молекул D-глюкозы и является примером дисахарида,



где в гликозидную связь включена гидроксильная группа у атома C(6) глюкозы. Генциобиоза относится к восстанавливающим

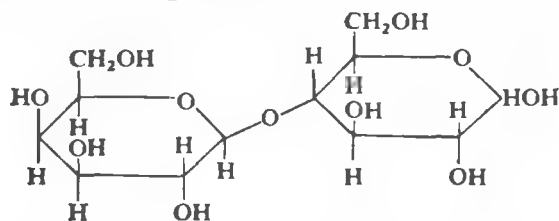
* Ядовитые свойства горького миндаля обусловлены наличием амигдалина — гликозида генциобиозы и цианогидрина бензальдегида:



Гидролиз β -гликозидных связей под действием эмульсина освобождает цианогидрин, при разложении которого образуются бензальдегид и циановодород. Сладкий миндаль содержит эмульсин, но не содержит амигдалина и поэтому нетоксичен.

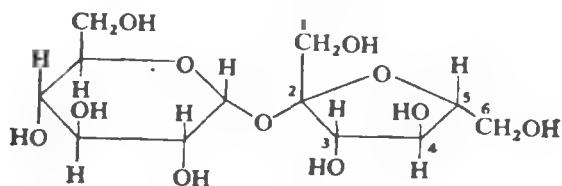
сахарам и, будучи β -глюкозидом, гидролизуется под действием эмульсина.

Лактоза (галактоза $\xrightarrow{1\beta-4}$ глюкоза) — дисахарид, присутствующий в молоке и образованный из одной молекулы D-галак-



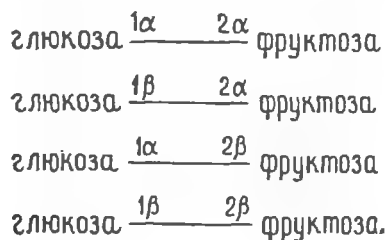
тозы и одной молекулы D-глюкозы, соединенных β -связью. Не гидролизуется ни эмульсином, ни мальтазой, поскольку не является D-глюкозидом. Расщепляется под действием β -галактозидазы, которая оказывает специфическое действие на все β -D-галактозы.

Сахароза (глюкоза $\xrightarrow{1\alpha-2\beta}$ фруктоза) (тростниковый сахар) — один из наиболее важных промышленных углеводов,



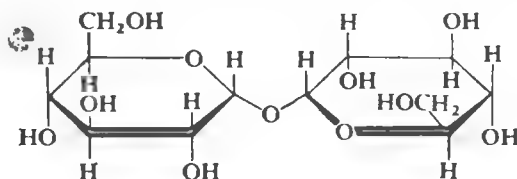
извлекается из сока сахарного тростника или сахарной свеклы. Образуется при соединении одной молекулы D-глюкозы и одной молекулы D-фруктозы, но в отличие от предшествующих примеров в связь включены обе полуацетальные группы. Поскольку ацетали и гликозиды устойчивы в щелочных растворах и не имеют альдегидной или кетонной функции (или их эквивалентов), то сахароза является невосстанавливающим сахаром (не взаимодействует с фелинговой жидкостью или аммиачным раствором нитрата серебра). Однако при кипячении в течение нескольких минут с разбавленной минеральной кислотой сахароза разлагается на свободную глюкозу и фруктозу, которые затем легко восстанавливают указанные реагенты.

Поскольку гликозидная связь в сахарозе образована двумя полуацетальными функциями, возможно существование четырех стереоизомеров:



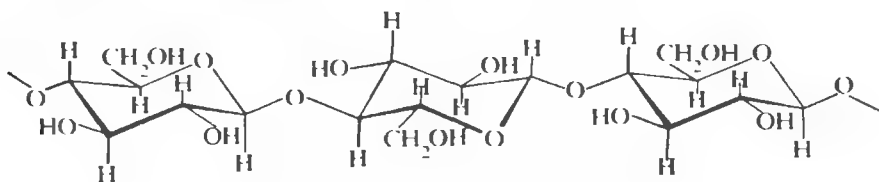
Гидролиз сахарозы, проведенный под действием ферментов, обладающих определенной стереоспецифичностью, показал, что этот сахарид является α -глюкозидом и β -фруктозидом.

Трегалоза (глюкоза $\xrightarrow{1\alpha} 1\alpha$ глюкоза) — невосстанавливающий сахар, образованный двумя молекулами D-глюкозы, используется насекомыми для создания запаса углеводов.



Известны также трисахариды, тетрасахариды и другие олигосахариды, но их свойства аналогичны свойствам охарактеризованных выше дисахаридов. Так, целлотриоза (глюкоза $\xrightarrow{1\beta} 4$ глюкоза $\xrightarrow{1\beta} 4$ глюкоза) является восстанавливающим сахаром, гидролизуется под действием эмульсина, тогда как рафиноза (галактоза $\xrightarrow{1\alpha} 6$ глюкоза $\xrightarrow{1\alpha} 2\beta$ фруктоза) — невосстанавливающий сахар, устойчивый к действию эмульсина.

Целлюлоза ($C_6H_{10}O_5$)_n — основной полисахарид клеточных оболочек высших растений, его присутствием обусловлена прочность растительной ткани. Целлюлоза состоит из очень длинных цепочек остатков D-глюкозы, соединенных связью (1 β —4) так же, как в целлобиозе. Относительная молекулярная масса целлюлозы составляет 10^5 — 10^6 в зависимости от вида растения. Экспериментальные сложности, возникающие при исследовании молекул такого размера, не позволяют точно решить, имеет ли целлюлоза строение открытой цепи или образует гигантскую петлю, возможно с перекрестными связями.

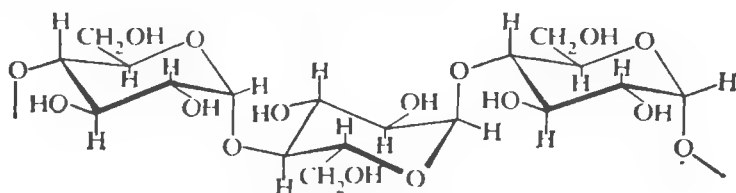


фрагмент молекулы целлюлозы

Крахмал — резервный полисахарид растений, запасаемый в особых зернах. Эти крахмальные зерна состоят из двух компонентов — амилозы и амилопектина, каждый из которых построен исключительно из остатков D-глюкозы.

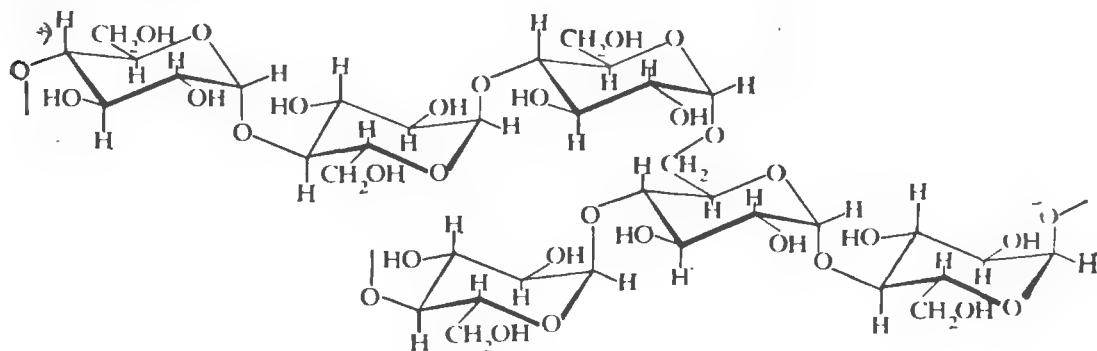
Амилоза — меньшая составная часть крахмала — является полисахаридом, дающим с иодом характерную синюю окраску. Амилоза состоит из длинных цепей, содержащих около трехсот остатков глюкозы, соединенных связью (1 α —4), подобно маль-

тозе (см. выше)*. Считается, что эта длинная цепь свертывается в спираль, каждый виток которой содержит около шести глюкозных остатков (т. е. спираль имеет приблизительно пятьдесят витков). Предполагается, что синее окрашивание комплекса с иодом обусловлено включением атома или молекулы иода во внутренний канал спирали.



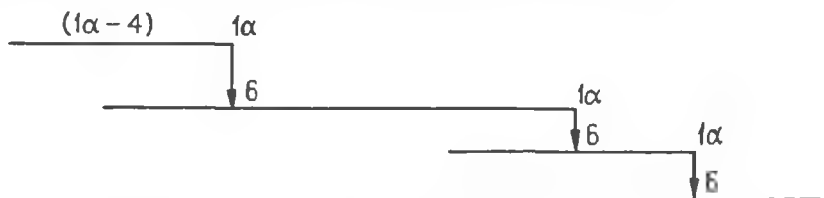
фрагмент молекулы амилозы

Амилопектин — главная составная часть крахмала — является полисахаридом с разветвленным цепочечным строением. Короткие цепи содержат приблизительно 25 остатков D-глюкозы, соединенных по типу (1 α —4). Между собой цепи соединяются по типу (1 α —6):



фрагмент молекулы амилопектина

Строение амилопектина можно хорошо изобразить с помощью следующей схемы, где горизонтальные линии — цепи глюкозных остатков, соединенных по типу (1 α —4), а вертикальные — связи (1 α —6) между соседними цепями:



Гликоген (крахмал печени) — основной резервный полисахарид животных организмов, откладывается в печени и мышцах.

* Данные, полученные при изучении ферментативных реакций, позволяют предположить, что, хотя преимущественно в амилозе имеются α -связи, также могут встречаться и β -мостики.

Его структура аналогична строению амилопектина, но состоит из более коротких цепей, содержащих около двенадцати $(1\alpha-4)$ -связанных остатков глюкозы с перекрестным соединением по типу $(1\alpha-6)$.

Способность живых организмов запасать глюкозу в виде таких полимерных форм снимает проблему возникновения высокого осмотического давления при растворении соизмеримого количества простых сахаров.

17.7. Ферментативное разложение крахмала и целлюлозы

Целлюлоза, амилоза, амилопектин и гликоген — полисахариды, построенные исключительно из фрагментов D-глюкозы, — отличаются друг от друга только положением и стереохимией гликозидных связей. Сравнение ферментативного расщепления этих соединений демонстрирует замечательную специфичность ферментов.

Целлюлоза расщепляется под действием группы ферментов, называемых «целлюлазы», специфичных для полимеров D-глюкозы, связанных по типу $(1\beta-4)$. Очень немногие высшие животные выделяют целлюлазы в пищеварительном тракте. Жвачные, для которых целлюлоза является основной составляющей частью питания, могут использовать ее в качестве пищи, потому что у них в пищеварительном тракте существуют специальные микроорганизмы, содержащие ферменты целлюлазы.

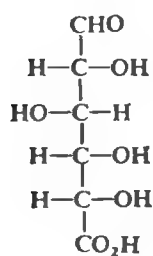
Группа ферментов, называемых «амилазы», катализирует гидролиз крахмала, главным образом они специфичны по отношению к α -связанным полимерам D-глюкозы и неэффективны к целлюлозе. Известно несколько типов амилаз с различной активностью по отношению к субстратам. *экзо*- и *эндо*-Амилазы избирательно катализируют гидролиз $(1\alpha-4)$ -связанных глюкозных цепей до мальтозы и различаются направлением атаки. *экзо*-Амилаза расщепляет цепи, начиная со свободного конца, тогда как *эндо*-амилаза может атаковать середину цепи. Любой из этих ферментов глубоко расщепляет амилозу, но для полного гидролиза требуется присутствие еще одного фермента, так называемого Z-фермента, который известен своей специфичностью по отношению к некоторым типам β -гликозидов, определяя присутствие незначительного количества β -связей в молекуле амилозы.

При действии *экзо*-амилазы на гликоген или амилопектин постепенно гидролизуются свободные концы глюкозных цепей, соединенных $(1\alpha-4)$ -связями до тех пор, пока не встретится

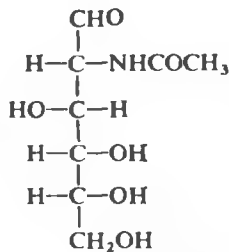
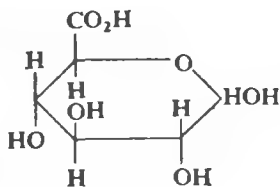
(1—6)-связанное соединение, где экзо-амилаза уже неэффективна. Так, экзо-амилаза расщепляет молекулу крахмала до более простой, но все еще большой молекулы, называемой «предельный декстрин». В то же время эндо-амилазе для атаки не нужны свободные концы цепи, и она может гидролизовать амилопектин и гликоген почти полностью, образуя преимущественно мальтозу и изомальтозу (глюкоза^{1α}—⁶ глюкоза, эпимер генциобиозы, разд. 17.6). Так, для полного ферментативного расщепления крахмала до глюкозы нужны экзо- и эндо-амилазы, гидролизующие полимер до дисахарида, а также Z-фермент (мальтаза) и амило-1,6-глюкозидаза, действующая на изомальтозу, для превращения дисахаридов в глюкозу.

В природе существуют и многие другие полисахариды, состоящие из цепей остатков сахаров различного типа. В качестве примеров полипентоз приведем арабан (поли-L-арабиноза), который находится в смеси с пектином, и ксилан (поли-D-ксилоза), содержащийся в древесной растительной ткани. Крахмал и целлюлоза — примеры полигексоз, но известны также и другие виды. Некоторые микроорганизмы вырабатывают декстраны [(1α—6)-связанные поли-D-глюкопиранозы], в древесине некоторых хвойных деревьев найдены маннаны (D-маннозные цепочки). Также известны галактаны (поли-D-галактоза). Инулин, представляющий собой поли-D-фруктофуранозид, соединенный по типу (2β—1), встречается в клубнях георгинов и других растений.

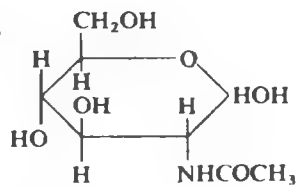
Помимо полимеров простых углеводов в природе широко распространены цепи видоизмененных сахаров. Пектины, являющиеся составными частями клеточных оболочек растений, построены из цепочек D-глюкуроновой кислоты, частично находящейся в виде метилового эфира. Хитин — полисахарид, содержащийся в раковинах омаров, крабов и в покрове тараканов, — является производным N-ацетилглюкозамина.



D-глюкуроновая кислота

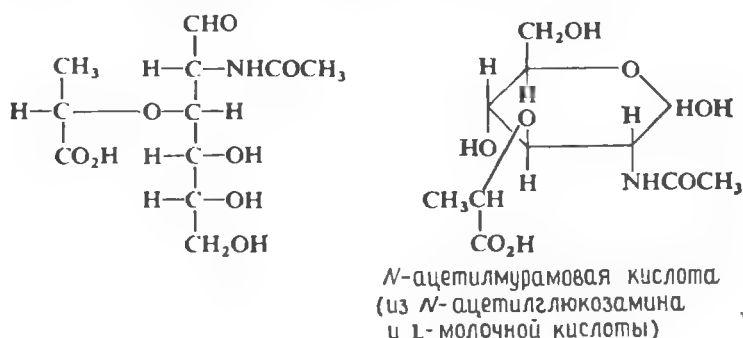


N-ацетилглюкозамин



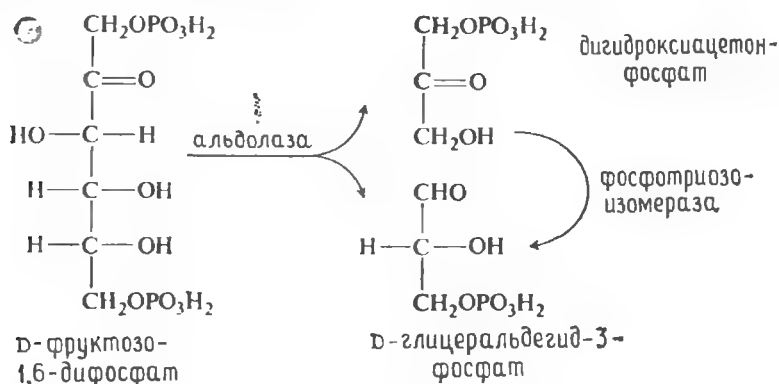
Стенки клетки грамположительных микроорганизмов содержат большие количества муропептидов, в структуру которых входят цепи чередующихся (1β—4)-связанных остатков N-аце-

тилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, поперечно соединенных за счет цепей белка (разд. 18.2).



Задачи

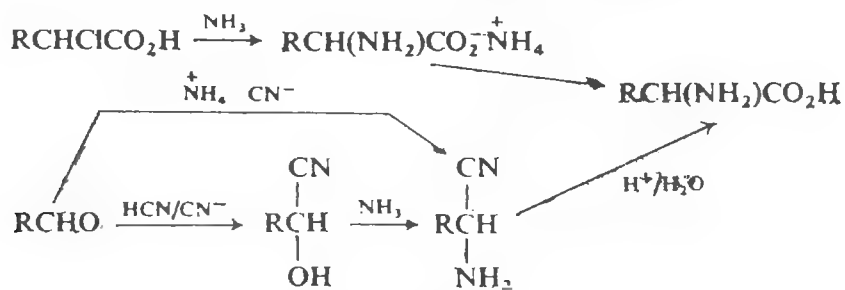
1. Нарисуйте проекции Фишера для L-сорбозы и L-глюкозы.
2. В какие гексозы будет превращаться D-галактоза в слабощелочном растворе?
3. Нарисуйте циклические структуры для пиранозной и фуранозной форм D-глюкозы.
4. Невосстанавливающий сахар A ($C_{18}H_{32}O_{16}$) при кислотном гидролизе образует D-глюкозу и D-фруктозу в молекулярном соотношении 2 : 1. Осторожный гидролиз A дает D-глюкозу и соединение $C_{12}H_{22}O_{11}$, являющееся восстанавливающим сахаром. Предложите три структуры для соединения A, удовлетворяющие этим данным. Какая нужна дополнительная информация, чтобы можно было точно описать структуру соединения A? Сколько существует соединений $C_{18}H_{32}O_{16}$, которые при расщеплении дают такие же результаты, как приведено выше?
5. Предложите механизмы, объясняющие кислотный и основной катализ процесса мутаротации.
6. Следующие фермент-катализируемые реакции осуществляются во время спиртового брожения крахмала:



Предложите механизм обоих этих превращений.

Известны многочисленные виды аминокислот, но биологически важными среди них являются преимущественно первичные α -аминокислоты наряду с некоторыми вторичными α -аминокислотами. β -, γ - и δ -Аминокислоты играют гораздо меньшую роль. Большинство встречающихся в природе аминокислот имеет строение типа $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, и наше внимание будет сосредоточено именно на этом классе соединений.

Получить α -аминокислоты можно как при действии аммиака на соответствующую галогенозамещенную кислоту, так и путем гидролиза аминонитрилов, образующихся из низших альдегидов, как показано на приведенной ниже схеме:



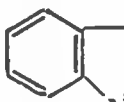
В табл. 18.1 приведены биологически важные аминокислоты.

Обычно аминокислоты представляют собой твердые вещества с высокой температурой плавления, хорошо растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях. Молекула

Таблица 18.1. Некоторые аминокислоты

Название	Формула	Сокращенное обозначение
Глицин	$\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Gly
Аланин ^а	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Ala
Валин ^а	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Val
Лейцин	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Leu
Изолейцин	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Ileu
Аспарагиновая кислота	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Asp
Глутаминовая кислота	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Glu
Аспарагин	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Asp—NH ₂
Глутамин ^а	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Glu—NH ₂
Орнитин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Orn
Лизин	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Lys
Аргинин	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N} \diagdown \text{C} \text{---} \text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Arg
Цистеин	$\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Cy—SH
Цистин	$\begin{array}{c} \text{S} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{S} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	Cy—S—S—Cy
Метионин	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Met
Серин ^а	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Ser
Треонин	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Thr
Гидроксилизин	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Lys—OH
Фенилаланин ^а	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Phe
Диаминопимелиновая кислота ^б	$\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	
Тирозин	$\text{HO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$	Tyr
Пролин	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C} \text{---} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} \text{---} \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$	Pro
Гидроксипролин	$\begin{array}{c} \text{HOHC} \text{---} \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH} \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{NH} \end{array}$	Hyp

Продолжение табл. 18.1

Название	Формула	Сокращенное обозначение
Гистидин	$ \begin{array}{c} \text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} \quad \text{CH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{NH} \end{array} $	His
Триптофан	$ \begin{array}{c} \text{C}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H} \\ \parallel \\ \text{CH} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array} $ 	Try
Креатин	$ \begin{array}{c} \text{HN}=\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array} $	

^a В природе встречаются D- и L-формы.

^b DD-, LL- и мезо-формы входят в состав муропептидов клеточных стенок бактерий.

$\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ содержит как кислотную, так и основную группы и в твердом состоянии и в нейтральных растворах имеет строение не $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, а структуру «внутренней соли» $\text{RCH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2^-$. Такой диполярный тип структуры (называемый цвиттер-ионами, ср. мочевины, разд. 8.13.1) обуславливает низкую растворимость аминокислот в органических растворителях и высокую температуру плавления (что характерно для ионных соединений), хотя водородные связи также в значительной степени могут определять эти свойства. Наличие как основной, так и кислотной группы в молекуле означает, что в водном растворе реальное строение частиц зависит от значения pH. При низком значении pH карбоксильная группа находится в недиссоциированном состоянии, а аминогруппа — в протонированной форме. При высоком значении pH аминокислоты в водном растворе присутствуют в виде аминокарбоксилат-анионов. При промежуточных значениях pH основная частица, находящаяся в растворе, — это цвиттер-ион, форма

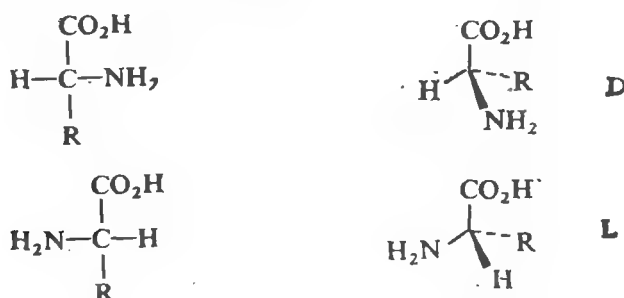
Таблица 18.2.

pH	Преобладающая форма	Заряд частицы
0	$\text{RCH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2\text{H}$	+1
7	$\text{RCH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2^-$	0
14	$\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2^-$	-1

$\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ никогда не присутствует в сколько-нибудь значительной степени (табл. 18.2).

pH раствора аминокислоты, при котором средний заряд молекулы равен нулю, называется «изоэлектрическая точка*». Совершенно необязательно считать, что в изоэлектрической точке все молекулы находятся в форме цвиттер-иона, на самом деле существует равновесие между протонированными и депротонированными частицами, а преобладают в растворе цвиттер-ионы.

Аминокислоты, имеющие структуру $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, могут существовать в виде энантиомеров.



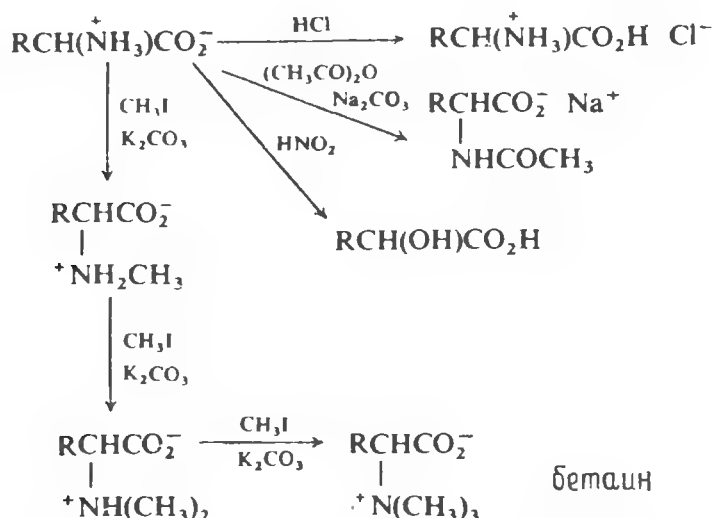
Проекция Фишера для двух возможных структур аминокислот изображены выше. Та аминокислота, в проекции которой карбоксильная группа располагается наверху, группа R — внизу, а аминогруппа — справа от углеродной цепи, называется D -энантиомером. Это обозначение такое же, как для α -гидроксикислот (разд. 15.1.2), но отличается от обозначения углеводов, что может привести к путанице (разд. 12.3). При обозначении хиральности аминокислот с помощью символов R и S (разд. 12.3) теоретически порядок старшинства группы может меняться при достаточно существенных изменениях структуры боковой цепи. Практически боковые цепи большинства биологически важных аминокислот имеют такое старшинство NH_2 - и CO_2H -групп, при котором обозначения D , L и R , S совпадают, т. е. $\text{D} \equiv \text{R}$ и $\text{L} \equiv \text{S}$ (исключение составляют цистеин и цистин).

Огромное большинство природных хиральных α -аминокислот имеет L -конфигурацию. Некоторые D -аминокислоты встречаются в белках грибов, обладающих активностью антибиотиков, а также в муропептидах клеточных стенок грамположительных бактерий. Фермент, который специфически катализирует окисление D -аминокислот, встречается в печени высших животных.

* Аминокислота, содержащая одну аминогруппу и одну карбоксильную группировку, имеет два значения pK_a , соответствующих диссоциации групп NH_3^+ и CO_2H в катионе $\text{RCH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2\text{H}$. Для этих простых кислот изоэлектрическая точка задается следующим соотношением: $\text{pH}_{\text{изоэлектр}} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)/2$.

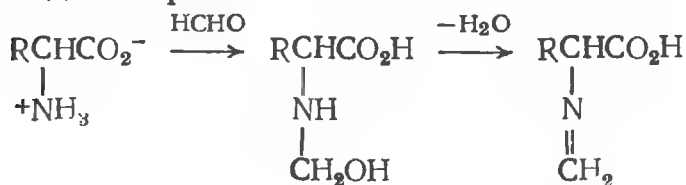
18.1.3. Реакции аминокислот

Первичная аминогруппа α -аминокислот типа $\text{RCH}(\text{NH}_3^+)\text{CO}_2^-$ обладает всеми характерными реакциями этой группы (разд. 6.2.6). При взаимодействии с минеральными кислотами аминокислоты дают соли, хотя фактически это протонированный карбоксилат-анион цвиттер-иона. Обработка азотистой кислотой приводит к соответствующим гидроксисоединениям. Аминокислоты можно ацилировать и алкилировать, но для осуществления этих реакций аминокислота должна находиться в форме со свободной аминогруппой, т. е. реакцию надо проводить в щелочной среде, поскольку группа $-\text{NH}_3^+$ не является нуклеофилом.



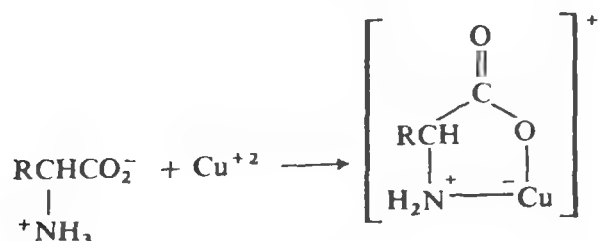
Алкилирование в конечном счете приводит к образованию цвиттер-ионных соединений, содержащих в одной и той же молекуле катион аммония и карбоксилат-анион. Эти соединения называются «бетаины», название бетаин принадлежит также простейшему представителю этого класса $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CO}_2^-$.

Первичные аминокислоты легко реагируют с формальдегидом, давая с количественным выходом соответствующие метиленамины. Эта реакция используется для количественного определения аминокислот. Сами аминокислоты, являющиеся солеобразными соединениями, нельзя оттитровать непосредственно кислотой или основанием. Метиленамины обладают очень малой основностью и проявляют свойства карбоновых кислот, их можно оттитровать щелочью с помощью обычных индикаторов.

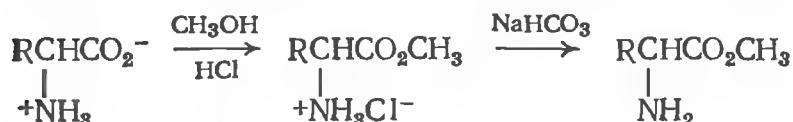


Ферментативное окисление α -аминокислот дает 2-оксокислоты (разд. 6.2.6).

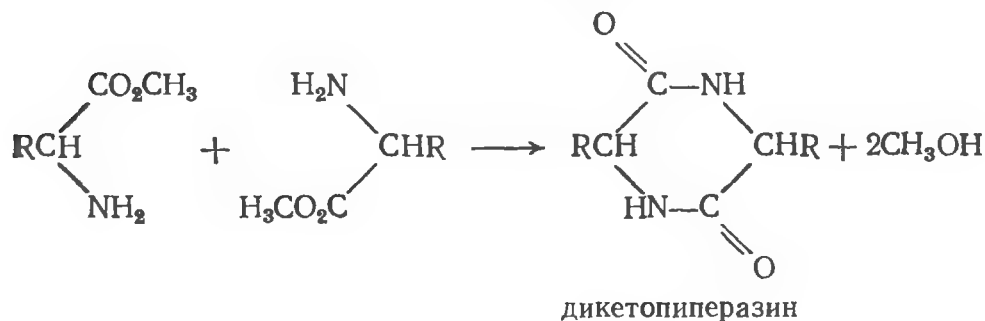
Карбоксильная группа α -аминокислот проявляет некоторые обычные реакции, образуя серию солей, например $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2^-\text{K}^+$. С некоторыми ионами металлов α -аминокислоты образуют хелатные комплексы, комплекс меди используется для выделения аминокислот.



Для тех реакций, где необходимо присутствие группы $-\text{CO}_2\text{H}$, условия должны быть подобраны таким образом, чтобы карбоксилатная группа аминокислот находилась в протонированной форме. Этерификация возможна только в присутствии минеральной кислоты, взятой в количестве, обеспечивающем полное протонирование карбоксилат-аниона. Соли, образующиеся после этерификации, можно перевести в свободные аминокислоты путем обработки слабыми основаниями:



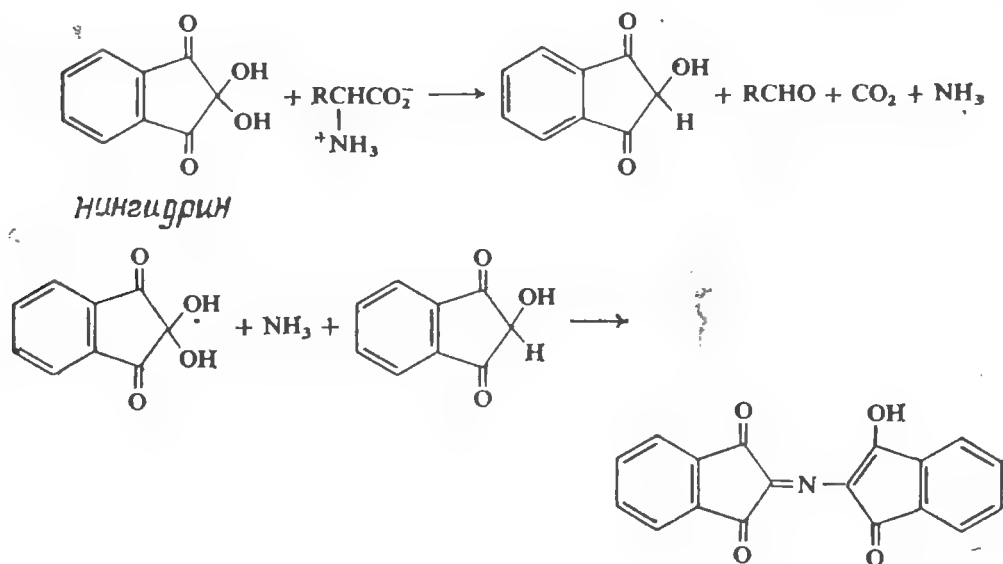
Аминокислоты нестабильны и быстро конденсируются в циклические диамины, называемые дикетопиперазинами (ср. лактиды, разд. 15.1.2). Простые ангидриды или ацилхлориды получить не удастся из-за легко протекающей реакции активированной карбонильной группы с аминофункцией.



Декарбоксилирование аминокислот происходит при нагревании солей щелочных металлов с натронной известью (разд. 15.2.3). Соответствующие первичные амины образуются с очень

низким выходом. Ферментативное разложение осуществляется при гниении мяса, когда расщепление белка и декарбоксилирование аминокислот (орнитина и лизина) приводят к образованию дурно пахнущих 1,4-диаминобутана и 1,5-диаминопентана, называемых путресцином и кадаверином соответственно.

Первичные α -аминокислоты реагируют с нингидрином*, давая интенсивное фиолетовое окрашивание. Реакция осуществляется в две стадии. Первоначально аминокислота окисляется до низшего альдегида или кетона с выделением аммиака и диоксида углерода. Затем аммиак взаимодействует с продуктом восстановления нингидрина и с непрореагировавшей молекулой нингидрина, образуя фиолетовое соединение. Количественное образование вещества наряду с интенсивностью его окраски делает эту реакцию очень ценной. Она широко используется как для качественного определения аминокислот (например, как опрыскиватель при хроматографии), так и для количественной оценки с помощью спектрофотометрических методов. Метод обладает большой чувствительностью благодаря высокой

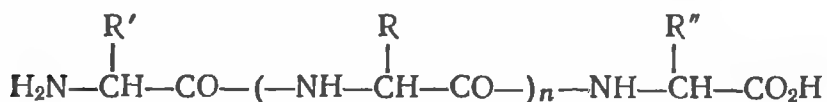


интенсивности образующейся окраски. Следует отметить, что нингидриновую пробу дают только первичные α -аминокислоты. β -, γ - и δ -Аминокислоты не окисляются на первой стадии, вторичные и третичные амины окисляются, но без выделения аммиака. Вторичные α -аминокислоты, такие, как пролин и гидроксипролин, с нингидрином дают более слабую желтую окраску, и их нельзя идентифицировать с помощью этой реакции.

* Нингидрин известен как трикетогидриненгидрат и индантрионгидрат. Это гем-диол, образованный при гидратации трикетона.

18.2. Пептиды и белки

Пептиды и белки — группы соединений сходного строения, различающиеся только размером молекулы. И те и другие являются полиамидами, образованными α -аминокислотами, и имеют общую структурную формулу:

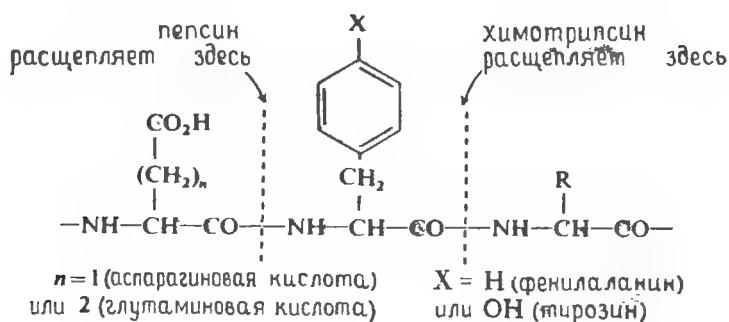


Если полиамид образован из относительно небольшого числа аминокислот, то используется термин «пептиды» с префиксом, указывающим число аминокислотных остатков (например, дипептид, трипептид, октапептид). Если полиамид образован из очень большого числа аминокислот, то употребляется термин «белок». Молекулярная масса белков составляет 10^7 — 10^8 . Следует отметить, что нижняя граница этого термина очень неопределенная.

Белки являются основной составной частью мягкой структурной ткани животных и имеют большое значение в биологии. Белки, называемые ферментами, действуют как катализаторы клеточных реакций; известно немало полипептидных гормонов. Метаболическая активность клетки контролируется нуклеопротеинами; белки, растворенные в крови, отвечают за транспорт кислорода (гемоглобин) и иммунный ответ. Белки выполняют также многие другие функции.

Единственная химическая реакция, которая здесь будет рассматриваться, — это гидролиз. Он может осуществляться как ферментативным, так и «химическим» путем. Горячая разбавленная минеральная кислота медленно расщепляет амидные связи с образованием случайных фрагментов, в конечном итоге приводя к простым аминокислотам. Контролируемый кислотный гидролиз разрушает белок с образованием смеси пептидов. Возможен также ферментативный гидролиз; протеолитические ферменты очень разнообразны по своему специфическому действию. Некоторые из них, такие, как папаин или фицин, фактически неспецифичны и расщепляют белки до свободных аминокислот, в то время как другие — трипсин, химотрипсин и пепсин — гидролизуют только особые связи в белковых молекулах (ср. мальтаза, эмульсин и т. д., разд. 17.6 и 17.7). Так, пепсин расщепляет амидную связь между карбоксильной группой дикарбоновой L -аминокислоты и аминогруппой ароматической L -аминокислоты при условии, что вторая карбоксильная кислотная группа дикарбоновой аминокислоты не связана. Химотрипсин менее специфичен и расщепляет амидную связь с карбонильной стороны ароматической L -аминокислоты. Трипсин гидролизует амидные связи, включающие карбоксильные груп-

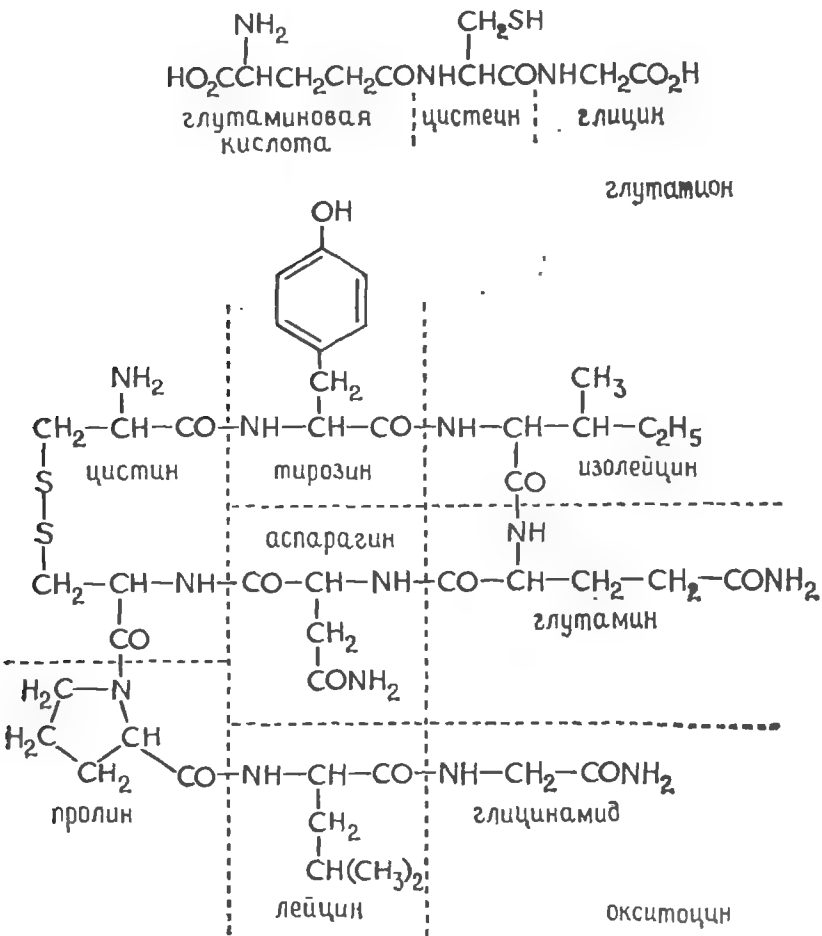
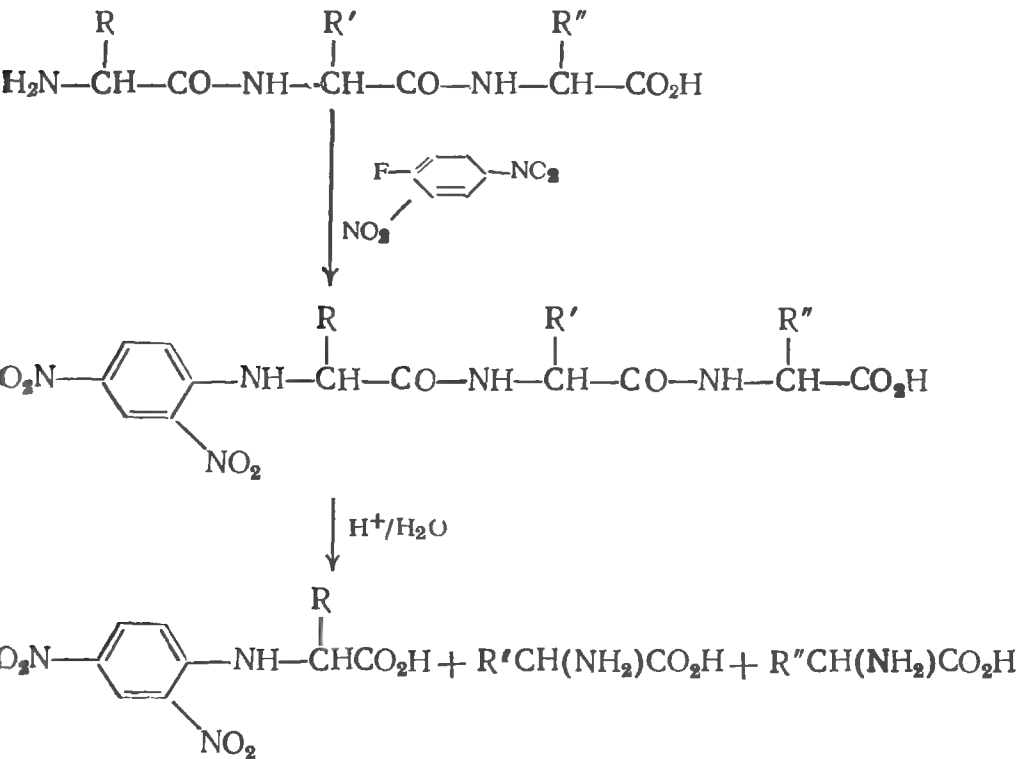
пы лизина или аргинина. Во всех этих случаях ферменты требуют не только присутствия особой аминокислоты, но гидролизуют связь с одной стороны карбоксильной функции, а не с обеих. Специфичность этих фермент-катализируемых реакций, несомненно, включает взаимодействие функциональных групп боковых цепей полипептидов с рецепторными участками протеолитических ферментов.



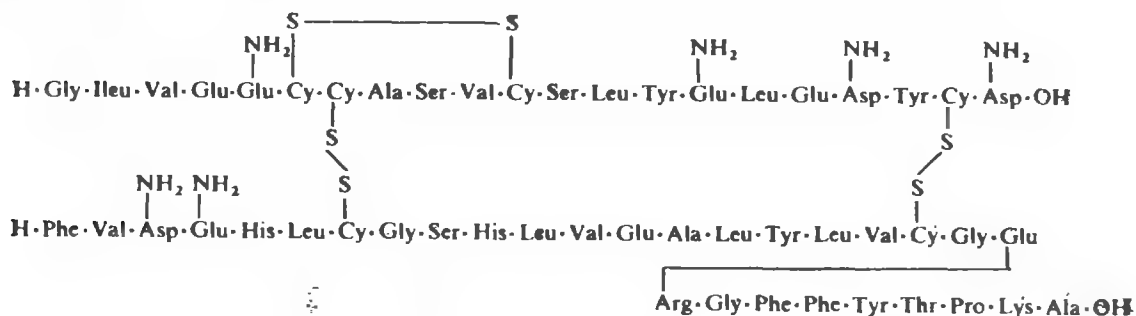
Известны и другие ферменты с различным специфическим действием. Так, карбоксипептидаза гидролизует пептиды или белки со свободной концевой карбоксильной группой за счет постепенного отщепления отдельных аминокислот, в то время как аминопептидаза, действуя аналогично, постепенно гидролизует пептид с другого конца, содержащего свободную аминогруппу. Ни один из этих ферментов не гидролизует пептиды с циклической структурой.

При исследовании структуры белков используются эти и другие методы расщепления. Предложен ряд технических приемов для идентификации конечных аминокислот. Один из них широко применяется для идентификации аминокислот, содержащих концевую аминогруппу. Согласно этому методу, проводят реакцию полипептида с 2,4-динитрофторбензолом, при этом свободная аминогруппа превращается в 2,4-динитрофенилпроизводное (разд. 4.2.2). Последовательный гидролиз полипептидов дает обычные аминокислоты, за исключением конечной N-ариламинокислоты, которую можно отделить и идентифицировать хроматографически.

Первичная структура двух биологически важных пептидов представлена ниже. Глутатион — это трипептид, являющийся кофактором в некоторых реакциях ферментативного окисления. Обращает на себя внимание необычное соединение остатка глутаминовой кислоты через γ -карбоксильную функцию. Окситоцин — более сложный октапептидный гормон, выделяемый задней долей гипофиза, стимулирует сокращение матки и вызывает лактацию в конце беременности. Очень похожий октапептидный гормон вазопрессин, также выделяемый задней долей гипофиза, отличается от окситоцина тем, что в нем



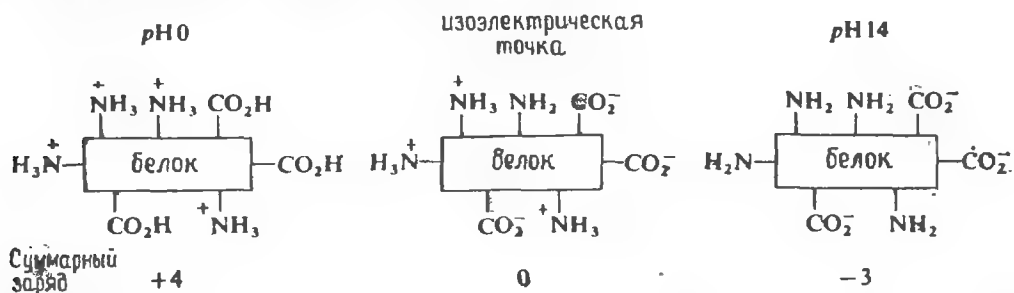
L-изолейцин заменен на L-фенилаланин, а L-лейцин — либо на L-лизин (в вазопрессине свиньи), либо на L-аргинин (в вазопрессине быка). Первичная структура инсулина быка, который содержит 51 аминокислотный остаток, показана ниже. Конец пептидной цепи, содержащий концевую аминогруппу, изображен символом $\text{H}\cdot$ (например, $\text{H}\cdot\text{Gly}\cdot$ в схеме означает $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}-$), а конец, содержащий карбоновую кислоту, обозначен $\cdot\text{OH}$ ($\cdot\text{Ala}\cdot\text{OH}$ означает $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$).



Бычий инсулин (сокращенное обозначение см. с. 290)

18.3. Строение и физические свойства белков

Основной интерес химиков и биологов сосредоточен на установлении взаимосвязи строения и функции белка. Пептиды и белки могут содержать в молекуле как основные ($-\text{NH}_2$, CO_2^-), так кислотные ($-\text{NH}_3^+$, CO_2H) функции, либо расположенные на конце полиамидной цепи, либо включенные в полифункциональные аминокислоты так, как в лизине или глутаминовой кислоте. Общий заряд на молекуле меняется в зависимости от pH среды точно так же, как в случае простых аминокислот (разд. 18.1.2). Так, при низких значениях pH молекула белка имеет положительный заряд, в то время как при высоком pH на молекуле белка находится отрицательный заряд. При некотором промежуточном значении pH общий или средний заряд молекулы будет равен нулю, и это значение pH называется *изоэлектрической точкой* (разд. 18.1.2).



Неудивительно, что свойства белковых растворов заметно изменяются при переходе через изоэлектрическую точку, по-

сколько сольватация молекул или взаимодействие с соседними белковыми молекулами зависят, вероятно, и от распределения заряда на поверхности молекулы, и от ее суммарного заряда. Вязкость раствора желатина проходит через минимум при рН 4,7 (изоэлектрическая точка), растворимость инсулина и казеина — наименьшая в их изоэлектрических точках (5,3 и 4,7 соответственно).

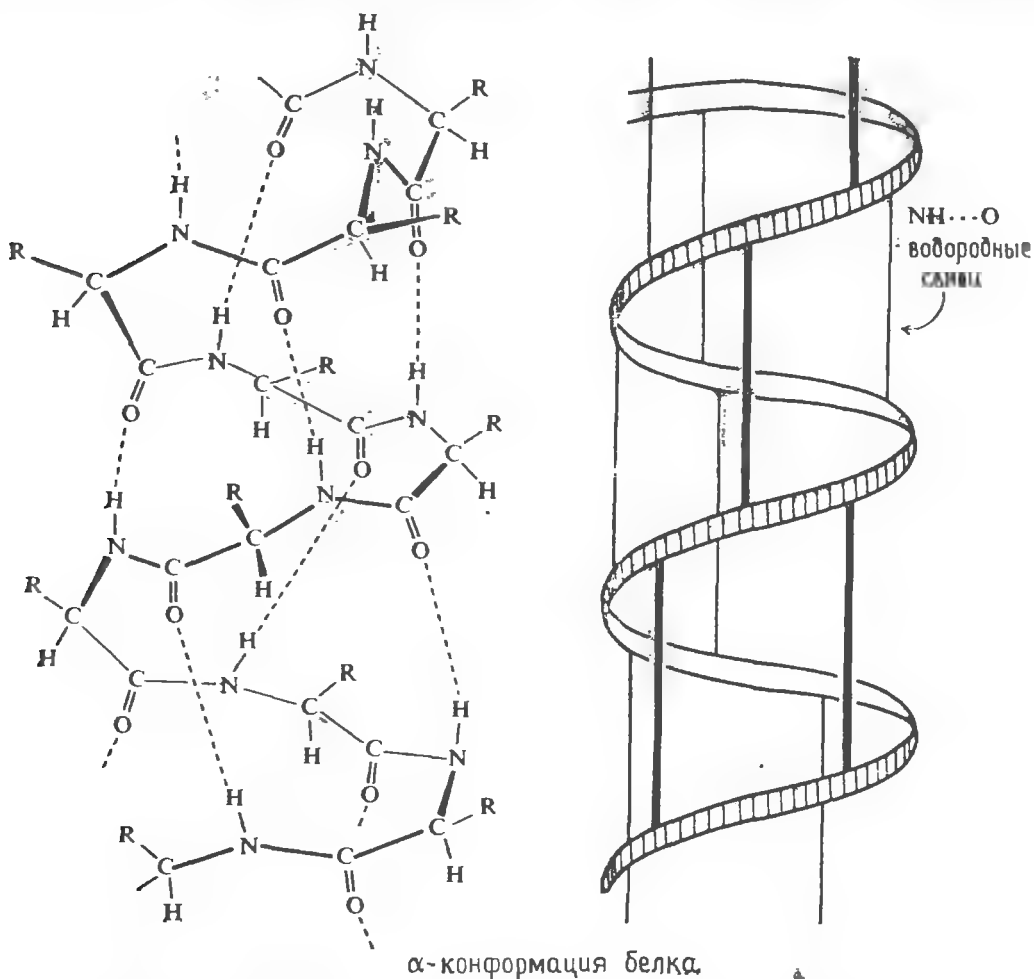
Зависимость суммарного заряда на полипептиде или белке от изменения рН среды можно использовать для разделения этих молекул с помощью *электрофореза*. Если смесь полипептидов в водном буферном растворе с известным значением рН подвергнуть воздействию сильного электрического поля, то молекулы с общим положительным или отрицательным зарядом будут перемещаться в противоположных направлениях, в то время как молекулы с нулевым зарядом при выбранном рН останутся неподвижными. Сложную смесь белков можно разделить на компоненты, осуществляя электрофорез на бумаге, пропитанной буфером, или в гель-проводящей пленке. Подвижность составных частей смеси или направление их перемещения при электрофорезе зависят от значения рН, при котором проводится процесс.

Известно, что активность многих ферментов зависит от рН среды и достигает максимума при его определенном значении. Считается, что ферменты адсорбируют субстраты на особой части молекулы, называемой «активный центр». Изменение рН приводит к перераспределению зарядов на молекуле, что в свою очередь меняет ее гидратацию либо за счет изменения числа групп, связанных водородными связями, либо из-за разной степени ассоциации молекул воды вокруг белковой молекулы, осуществляемой в результате биполярного взаимодействия с заряженными участками. Кроме того, сами рецепторные группы активного центра фермента, присоединяющие субстрат, в зависимости от рН могут находиться в протонированном или депротонированном состоянии. Все перечисленные эффекты могут снижать легкость адсорбции ферментом своего особого субстрата, тем самым уменьшая его каталитическую активность.

Известно, что на биологическую активность белков влияет не только среда; их функция существенным образом зависит от их строения. Обычно структурные особенности белков разделяют на несколько категорий. *Первичная структура* белка — это последовательность аминокислотных остатков в цепи, которая устанавливается с помощью химических методов анализа. Цепь может свертываться в спираль или принимать особую форму за счет образования водородных связей между амидными группами. Эта особенность структуры белка, являющаяся

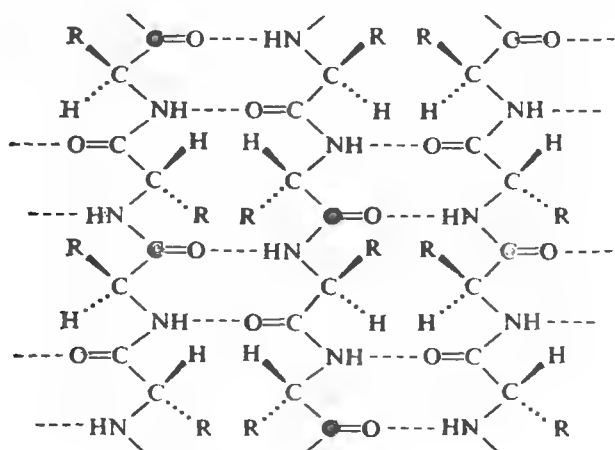
результатом взаимодействия между пептидными (амидными) связями, называется *вторичной структурой*. Дальнейшее свертывание вторичной структуры может явиться результатом взаимодействия функциональных групп боковых цепей аминокислот (например, $-\text{SH}$, NH_2 , CO_2H , $-\text{OH}$ и т. д.), и это составляет *третичную структуру*. Наконец, белки могут обладать *четвертичной структурой*, обусловленной взаимодействием нескольких белковых молекул, приводящим к образованию групп или пучков молекул, которые могут обладать высокой степенью симметрии. Эти образования иногда можно обнаружить с помощью электронного микроскопа.

Многие полипептиды и белки исследовались с помощью рентгеноструктурного анализа. При этом были подтверждены некоторые характерные особенности их структуры. Наиболее часто встречаются два типа организованной вторичной структуры, хотя нередко молекулы белков имеют более беспорядочное строение. В α -форме полиамидная цепь свернута в спираль, в



которой расположенные рядом витки (на один оборот приходится приблизительно 3,6 аминокислотных остатков) соединяются за счет водородных связей между соседними амидными

группами. Спираль имеет правое вращение, при этом объемные боковые цепи L-аминокислот направлены от центра спирали. В β -структуре полиамидные цепи располагаются рядом в антипараллельном положении, образуя слой полипептидных цепей, связанных между собой водородными связями. При таком строении боковые цепи полипептидных молекул лежат попеременно над и под плоскостью слоя. Участки β -структуры могут образовываться и внутри одной белковой молекулы за счет складывания свернутой полипептидной цепи. Белки, имеющие развернутую β -структуру (например, фиброин шелка),



β -конформация белка

растягиваются с трудом, поскольку полипептидные цепи уже полностью вытянуты, тогда как белки с преобладающей α -структурой (например, волосы, шерсть) — эластичны, так как механическое напряжение в этом случае снимается за счет превращения спиралевидной полипептидной цепи в растянутую конформацию β -структуры.

Третичная структура белков, обусловленная взаимодействием боковых цепей аминокислот, не приводит к такой высокой упорядоченности структуры, как в предыдущем случае. Помимо водородных связей важным фактором стабилизации третичной структуры является образование дисульфидных связей. Молекула инсулина имеет три таких дисульфидных мостика, два из которых соединяют две отдельные полипептидные цепи в молекулу. Третичная структура часто придает белковой молекуле такую конформацию, при которой гидрофильные группы (OH , NH_2 , CO_2H) расположены на поверхности молекулы, а гидрофобные группы (алкильные и арильные боковые цепи) направлены внутрь, к центру молекулы.

Четвертичная структура белков варьируется очень широко. На некоторых электронных микрофотографиях ясно видны агрегаты белковых молекул, однако их тонкую структуру установить не удастся. Общей формой четвертичной структуры

обладают волокнистые белки (волосы, шерсть). Эта структура состоит из шести белковых цепей, каждая из которых имеет форму α -спирали, закрученной вокруг центральной спиралеобразной белковой молекулы. В результате образуется веревкообразная структура.

Биологическая активность белков нередко тесно связана с высокой организацией структуры, и живые организмы синтезируют белки требуемой конформации, которая часто оказывается метастабильной (т. е. из всех возможных структур не самой устойчивой). Под влиянием нагревания, крайних значений рН или многих химических реагентов белки часто теряют свою биологически необходимую конформацию, превращаясь в случайные неорганизованные структурные единицы и утрачивая биологическую активность. Такой процесс называется *денатурацией*. Наиболее известный пример — изменение структуры яичного белка при нагревании и структуры мяса в процессе приготовления. В последнем случае кулинарная обработка приводит к значительному облегчению процесса переваривания мяса, поскольку при денатурации освобождаются белковые связи, которые в сыром мясе труднодоступны для протеолитических ферментов пищеварительного тракта. При такой денатурации в результате разворачивания белковых цепей обнажаются гидрофобные группы, в обычном состоянии направленные внутрь центральной части белковой молекулы. Взаимодействие освобожденных гидрофобных участков рядом расположенных молекул вызывает коагуляцию денатурированного белка.

Процесс завивки волос, хотя и не имеет никакого биологического значения, служит примером различных способов вмешательства во вторичную и третичную структуры. Водная завивка использует свойство воды пропитывать белковую ткань, которая размягчается за счет разрушения водородных связей между амидными группами в белке и образования новых водородных связей с молекулами воды. При высушивании вновь образуются водородные связи внутри белка, который за счет этого сохраняет задаваемую форму. При перманентной химической завивке сходный результат достигается другим путем. Сначала дисульфидные мостики белка восстанавливают до тиольных групп с помощью специальной жидкости, после чего проводят окисление с образованием в новом направлении дисульфидных связей, закрепляющих нужную форму волос.

Задачи

1. Как должны действовать пепсин, химотрипсин и аминопептидаза на глутатион и окситоцин?
2. Соединение $C_{12}H_{17}N_3O_3$ при кислотном гидролизе дает L-тирозин, L-аланин и аммиак. Предложите возможные структуры этого соединения. Как можно их различить?

Ароматические соединения, нуклеиновые кислоты и нуклеотидные коферменты

Все вышеописанные ароматические соединения были производными бензола, но это не означает, что бензол является единственным представителем огромного числа органических веществ, обладающих определенными характерными химическими и физическими свойствами. Общая отличительная особенность этих соединений заключается в том, что все они содержат плоскую циклическую сопряженную систему π -связей, состоящую из $(4n+2)$ электронов. В данном разделе представлены различные группы этих соединений без детального описания их химических свойств.

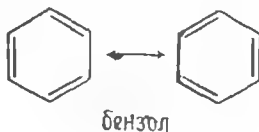
Карбоциклический (т. е. содержащий цикл углеродных атомов) циклопропенил-катион является примером ароматической 2π -электронной системы. Следующая группа, которая более изобилует примерами, содержит 6π -электронную систему и включает бензол, циклопентадиенид-анион и тропиий-катион. Образование ароматической системы энергетически очень выгодно, вследствие этого углеводород циклопентадиен для образования стабильного аниона ароматической структуры при взаимодействии со щелочными металлами проявляет достаточно высокую кислотность. Действительно, по шкале кислотности циклопентадиен ($pK_a \sim 16$) сравним с водой ($pK_a = 15,75$). (В таких же условиях алканы и циклоалканы инертны.) Известны соли катиона тропилия, например перхлораты, они полностью ионизированы. Существуют также моноциклические системы с большим числом π -электронов, например [18]-аннулен.

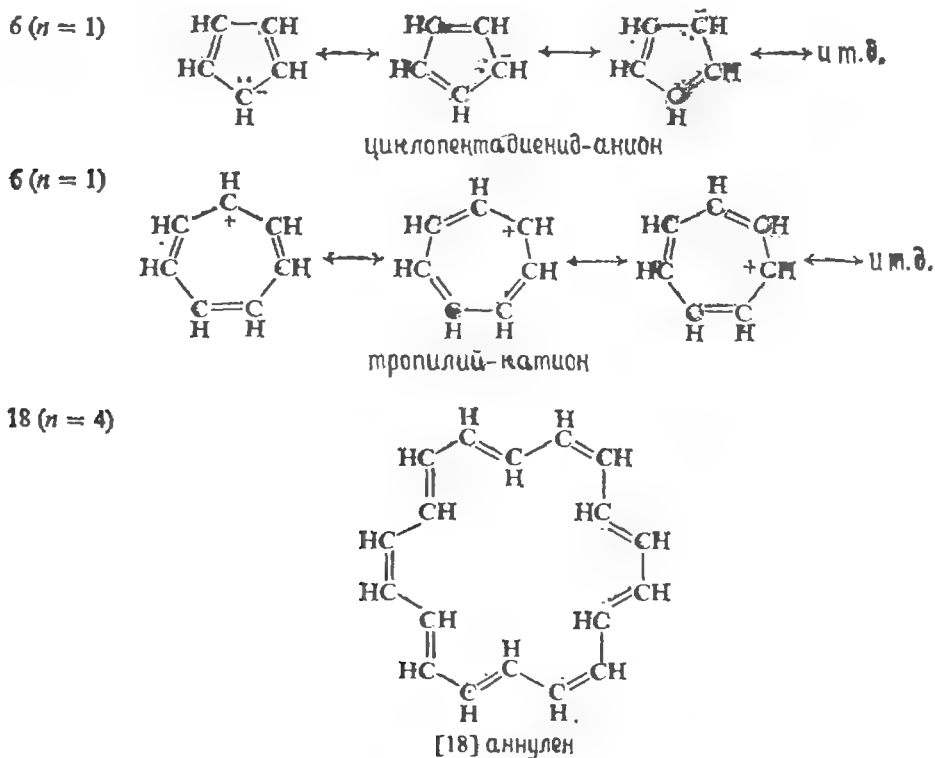
Карбоциклические ароматические системы

2 ($n = 0$)

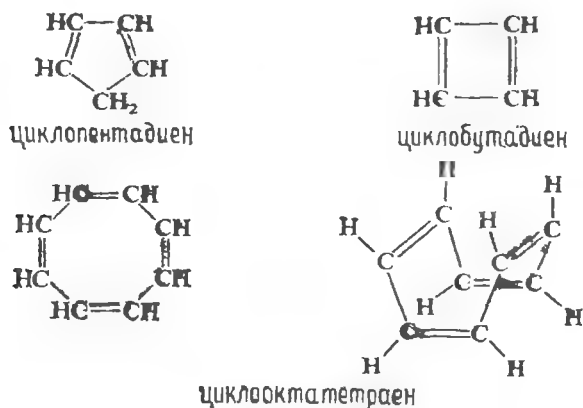


6 ($n = 1$)





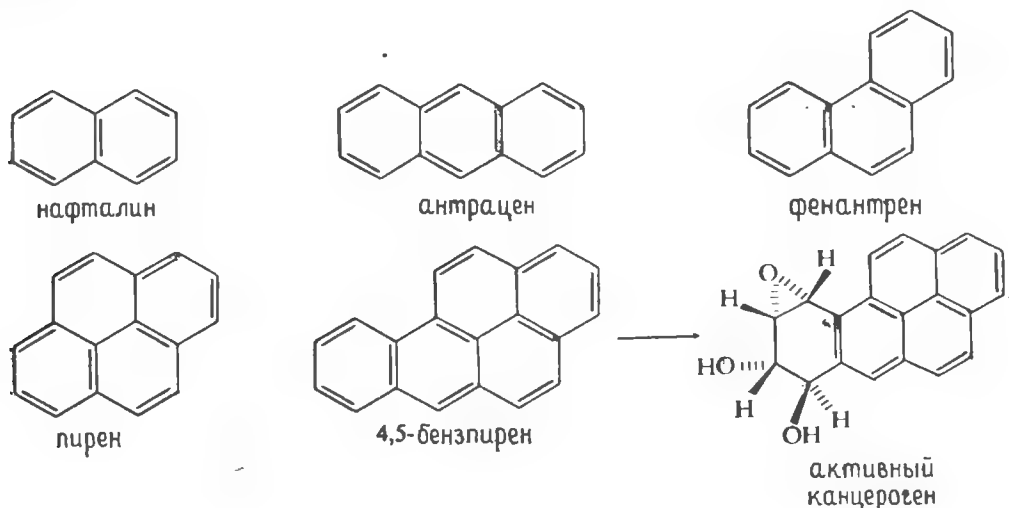
Циклические системы с $4n$ π -электронами — неароматичны. Циклобутадиен — очень реакционноспособный алкен; циклооктатетраен имеет неплоскую изогнутую структуру, показанную ниже, и обладает алкеноподобными свойствами.



Многие ароматические соединения являются производными различных систем «конденсированных» бензольных колец. Простейшие представители этой группы — нафталин, антрацен и фенантрен — обладают типичными ароматическими свойствами. Примеры этих соединений, изображенных с помощью формул Кекуле, приведены ниже. Некоторые из полициклических ароматических углеводородов являются сильными канцерогенами, например, содержащийся в сланцевом масле бензпирен вызывает образование раковых опухолей. При этом, как пока-

зано на схеме, действующим началом является не сам углеводород, а его окисленное производное, которое образуется в результате ферментативного окисления *in vivo* (ср. окисление бензола, разд. 3.5.2,А).

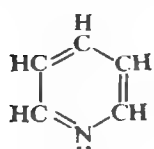
Конденсированные полициклические ароматические углеводороды



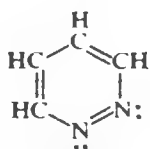
Гетероциклические системы. Явление ароматичности не ограничивается карбоциклическими соединениями. Замещение какого-либо из углеродных атомов в перечисленных выше соединениях на другие атомы дает новые ароматические системы при условии, что π -электронная система не изменяется. Замещение СН -групп в бензоле на изоэлектронный (т. е. содержащий такое же число электронов) азот приводит к образованию серии гетероциклических ароматических соединений: пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин. Возможно и дальнейшее замещение. Во всех этих соединениях циклическая 6π -электронная система («ароматический секстет») использует по одному электрону от каждого атома кислорода и азота, оставляя по свободной паре электронов на sp^2 -орбитали каждого азота на месте бензольной связи С—Н . В результате эти гетероциклические соединения обладают слабоосновными свойствами, основность свободной электронной пары на sp^2 -орбитали значительно меньше, чем свободной пары на sp^3 -орбитали (ср. С—Н -кислотность в алканах и алкинах, разд. 8.2.1). Циклопентадиенид-анион можно также рассматривать как родоначальное карбоциклическое соединение серии гетероциклических ароматических соединений. Фуран и тиофен имеют ароматический секстет, в котором по одному электрону дают каждый из четырех углеродных атомов (т. е. две двойные связи), а два электрона являются свободной парой кислорода или серы. В пирроле

свободная пара азота используется аналогичным образом, так что пиррол не обладает основными свойствами, поскольку на атоме азота нет свободной пары для связывания иона водорода (ср. пиридин, где свободная электронная пара не включена в ароматический секстет). Дальнейшее замещение углеродных атомов в этих циклах приводит к более сложным гетероциклическим системам, таким, как имидазол (встречающийся в аминокислоте гистидине, табл. 18.1) и тиазол. Заметьте, что в тиазоле свободная пара атома азота находится на sp^2 -орбитали, соответствующей связи C—N тиофена, и поэтому не включается в ароматический секстет. Следовательно, тиазол — основание. В имидазоле два атома азота по-разному используют свои электроны один атом азота — основной (как в пиридине), другой — неосновной (как в пирроле), поскольку его свободная пара является составной частью ароматического секстета.

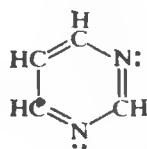
Бензоидные гетероциклические ароматические системы



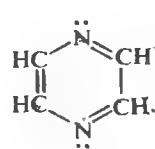
пиридин



пиридазин

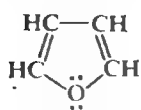


пиримидин

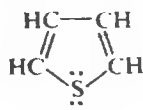


пуризин

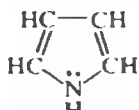
Небензоидные гетероциклические ароматические системы



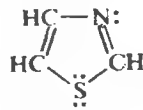
фуран



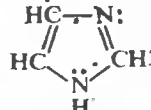
тиофен



пиррол



тиазол

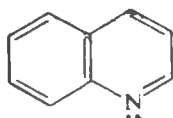


имидазол

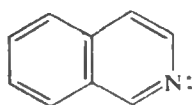
В структурных формулах свободные электронные пары, включенные в ароматический секстет электронов, показаны внутри цикла, а свободные пары, не участвующие в образовании ароматического секстета, изображены вне цикла.

Так же как из бензоидных (бензолоподобных) ароматических систем, так и из небензоидных систем могут образовываться конденсированные ароматические соединения. Хинолин и изохинолин являются производными бензольного и пиридинового циклов, конденсированных друг с другом. Индол — родоначальное соединение аминокислоты триптофана (табл. 18.1) — можно представить как результат конденсации бензольного и пиррольного колец. Аналогичным путем образуется птеридин, пурин и аллоксазин — более сложные примеры гетероциклических систем. Аллоксазин может рассматриваться как гетероциклический аналог антрацена.

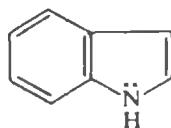
Конденсированные гетероциклические ароматические системы



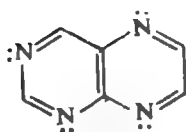
хинолин



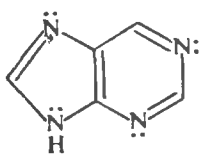
изохинолин



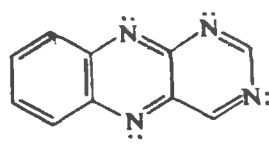
индол



птеридин

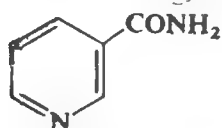


пурин

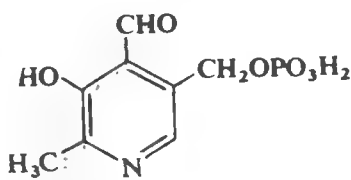


аллоксазин

Хотя родоначальные гетероциклические соединения не встречаются в природе, их производные широко распространены и имеют немаловажное значение. Никотинамид (амид никотиновой кислоты) и пиридоксаль (витамин В₆) являются производными пиридина и относятся к витаминам группы В. Никотинамид — важная составная часть коферментов NAD и NADP (разд. 19.3), в то время как пиридоксальфосфат — кофактор, необходимый для декарбоксилирования и трансаминирования аминокислот. Пиримидиновые основания имеют большое зна-

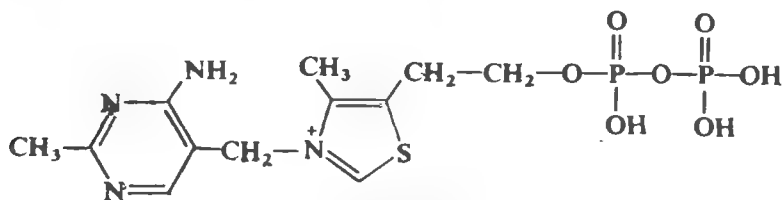


никотинамид



пиридоксальфосфат

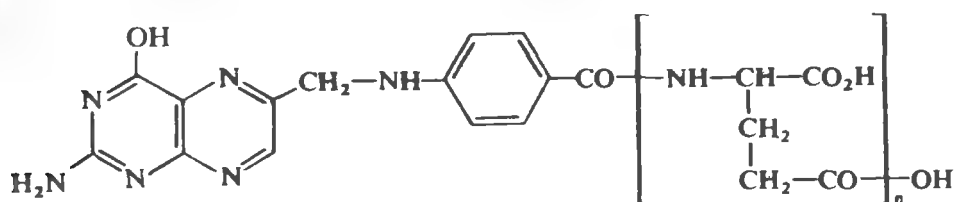
чение как составная часть структуры нуклеиновых кислот (разд. 19.2); кроме того, они входят в состав некоторых коферментов. Витамин В₁ (тиамин) — производное пиримидина и тиазола. Используется так же, как его пирофосфат, в качестве кофактора в ферментативном декарбоксилировании 2-оксокислот.



тиаминпирофосфат

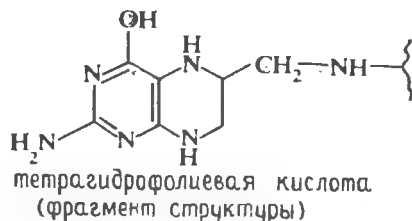
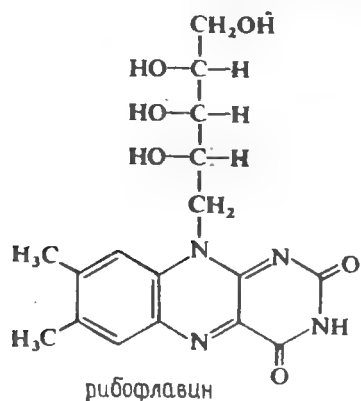
Производные простых пиазинов и пиридазинов не имеют никакого биологического значения, однако птеридиновая си-

стема встречается в фолиевой кислоте (витамин B₁₀):

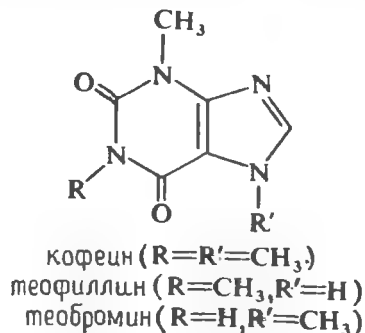
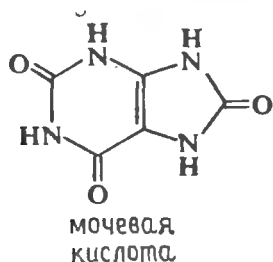


фолиевая кислота ($n=2-6$ в зависимости от источника выделения)

Тетрагидропроизводное фолиевой кислоты (см. ниже) используется в качестве кофактора в биологическом синтезе, во время которого отдельные углеродные атомы подвергаются окислению или восстановлению и переносятся на молекулы субстрата в форме группы $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ или $-\text{CHO}$. Рибофлавин (витамин B₂) — производное аллоксазина — входит в протетические группы* ряда дегидрогеназ (ферментов, участвующих в реакциях окисления за счет переноса водорода).



Пуриновые производные имеют большое значение для нуклеиновых кислот, пурин является скелетом мочевой кислоты — основного конечного продукта метаболизма азота у наземных беспозвоночных и пресмыкающихся. Кофеин — воз-



* Протетическая группа — небелковая часть фермента, которая часто активно включается в фермент-катализируемую реакцию.

буждающее и мочегонное средство, содержащееся в кофе, — простое пуриновое производное. Теофиллин и теобромин имеют очень сходное строение, находятся в чае и какао соответственно.

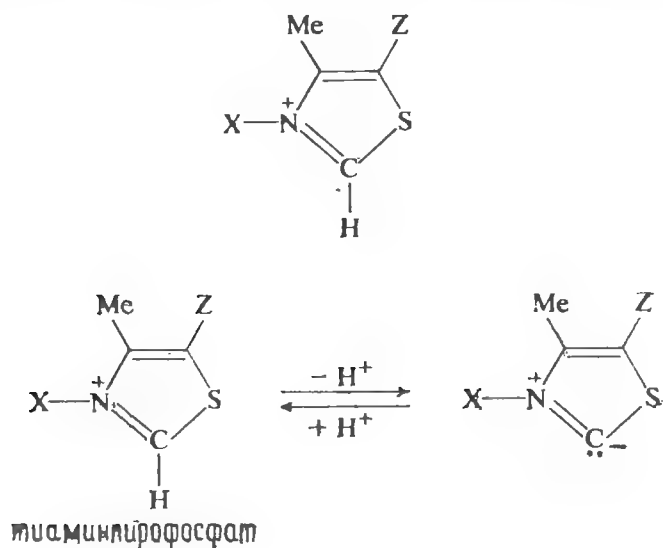
Многие лекарственные препараты являются производными этих и других гетероароматических систем.

19.1. Механизм действия коферментов

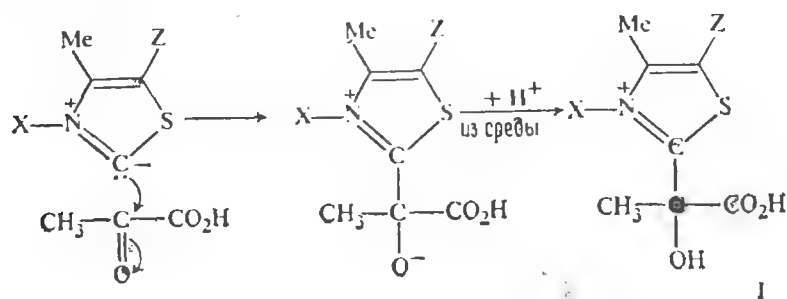
Установлено, что для осуществления клеточных реакций кроме фермента и субстрата необходимо присутствие третьего вещества. Эти вещества, называемые коферментами, действительно принимают участие в ферментативных реакциях. Многие коферменты имеют очень сложную структуру, в которой гетероциклическая часть играет определяющую роль в химическом поведении.

Хотя химическая роль всех коферментов пока еще до конца не выяснена, удалось установить некоторые детали определенных функций коферментов. Здесь будет описано химическое поведение двух коферментов, причем особое внимание будет обращено на тот процесс, при котором благодаря объединению субстрата и кофермента становится возможной реакция, энергетически неосуществимая для изолированной молекулы субстрата.

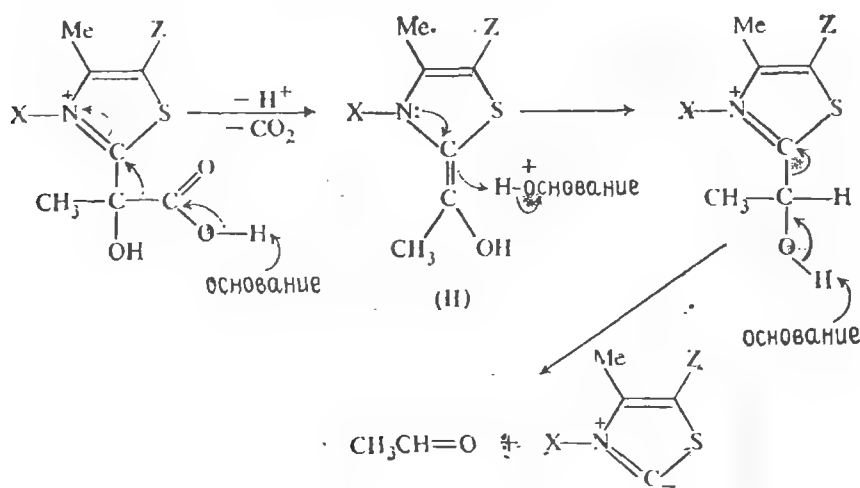
Тиаминпирофосфат (ТРР, см. выше) — основной кофактор ферментативного декарбоксилирования 2-оксокислот (например, пировиноградной кислоты, разд. 5.7.1) и 2-оксоглутаровой кислоты (разд. 16.2). Химически важной частью молекулы тиаминпирофосфата является тиазольный цикл (ниже показано сокращенное обозначение, используемое в данной книге):



Группа СН между атомами азота и серы обладает слабой кислотностью из-за индукционного эффекта двух соседних электроотрицательных атомов. Отрыв протона под действием основания дает цвиттер-ион, который является химически активной частицей. (Заметим, что свободная электронная пара карбаниона находится на sp^2 -орбитали, лежащей в плоскости цикла и перпендикулярной ароматическим π -орбиталям, так что отрицательный заряд не может быть делокализован за счет сопряжения с ароматической системой.) Образовавшийся карбанион реагирует по схеме, идентичной схеме альдольной реакции (разд. 7.1.4, В). Реакция с пировиноградной кислотой осуществляется следующим образом:

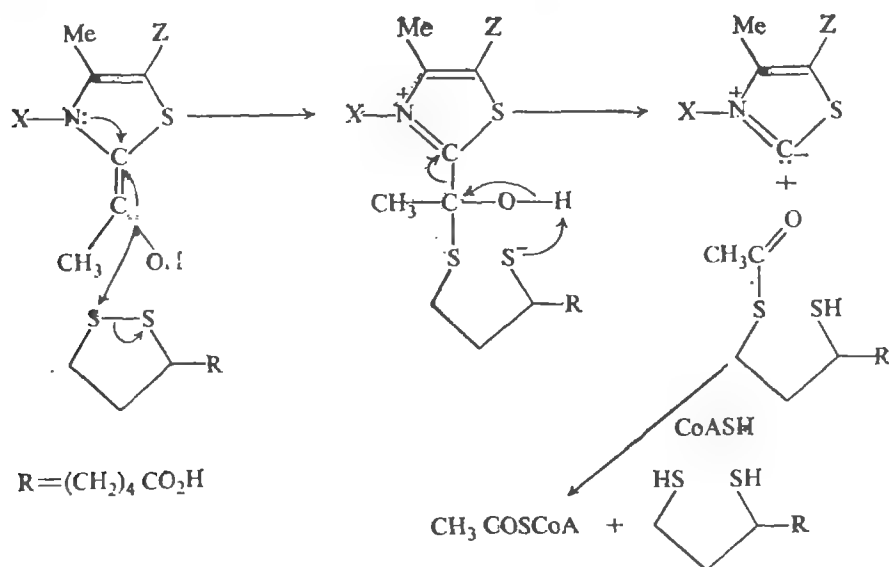


В полученном по этой реакции продукте присоединения пировиноградной кислоты к ТРР (I) расположение карбоксильной функции и ненасыщенной системы способствует декарбоксилированию с образованием промежуточного соединения II (разд. 15.2.3). Интермедиат II затем протонируется и расщепляется с выделением уксусного альдегида.



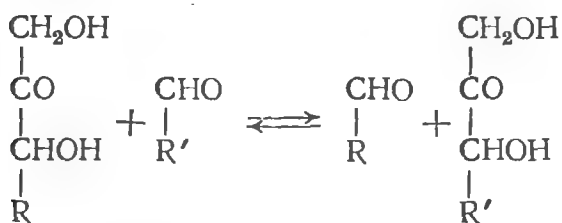
Суммарная реакция $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{H} \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + \text{CO}_2$ является одной из завершающих стадий спиртового расщепления глюкозы под действием дрожжей (разд. 3.1.1). Альтернативно

соединение II может взаимодействовать с липоевой кислотой (разд. 5.7.1), которая, действуя как окислитель, удаляет боковую цепь в форме ацетильной группы.

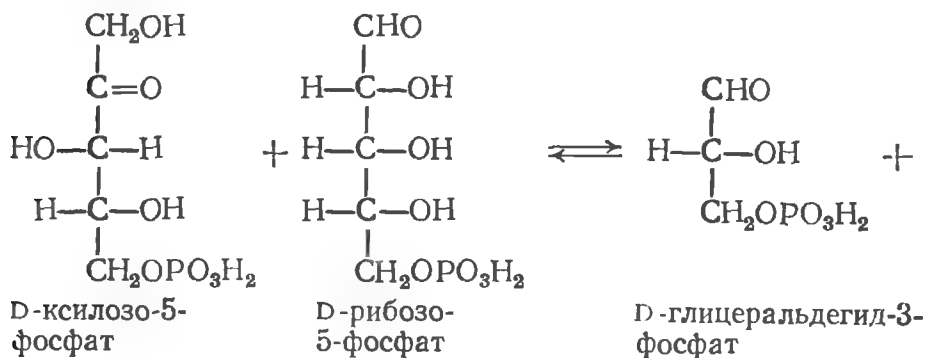


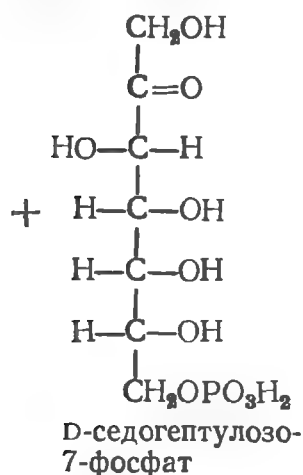
Впоследствии тиозфир восстановленной липоевой кислоты переносит свою ацильную группу на кофермент А по типичному механизму переэтерификации (разд. 8.3.4). Полной реакцией является окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты (суммировано в разд. 5.7.1).

Другим типом ферментативной реакции, где в качестве кофермента используется тиаминпирофосфат, является транс-кетонизация:

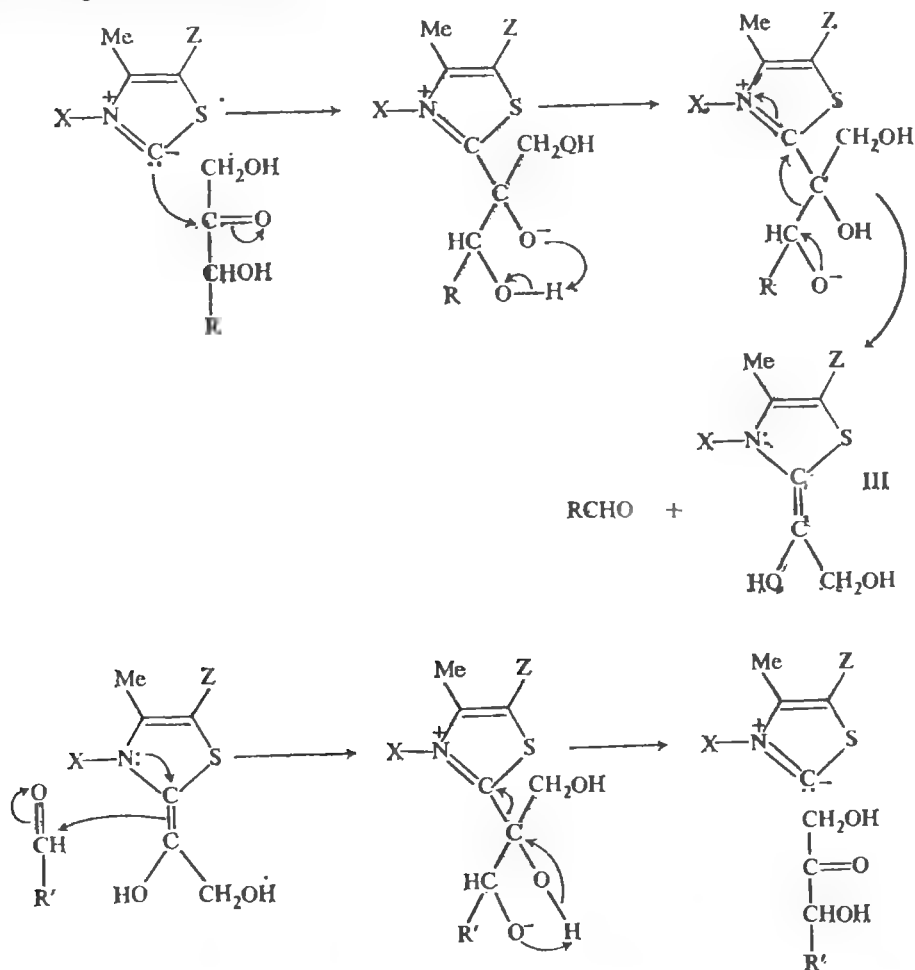


Например:





Перенос двухуглеродного фрагмента можно объяснить с помощью следующей схемы:



Первой стадией в этой последовательности реакций является нуклеофильная атака карбаниона на карбонильную группу. Затем следует перенос протона по механизму, сходному с обратной альдольной реакцией (разд. 7.1.4,В). Разрыв связи C—C облегчается за счет соседней группы C=N⁺, которая,

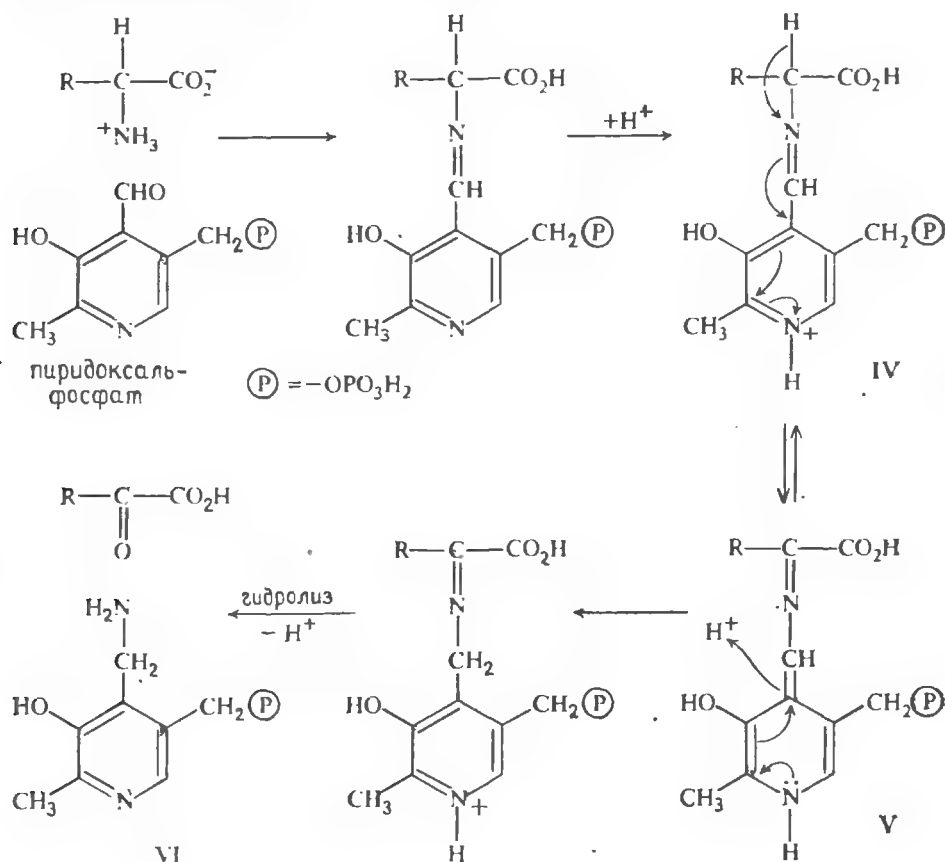
действуя как «электронная впадина», принимает электроны, оставшиеся при гетеролизе связи C—C. Далее интермедиат III вступает в обратную реакцию с другим альдегидом, в результате чего происходит перенос двухуглеродного фрагмента и регенерируется сопряженное основание кофермента.

Реакционная способность тиаминпирофосфата во всех этих процессах зависит от двух факторов: 1) наличия карбаниона, который может реагировать с карбонильной группой, и 2) присутствия в продуктах присоединения ненасыщенной электроотрицательной группы, которая может выступать в роли «электронной впадины» во время осуществления последовательных реакций.

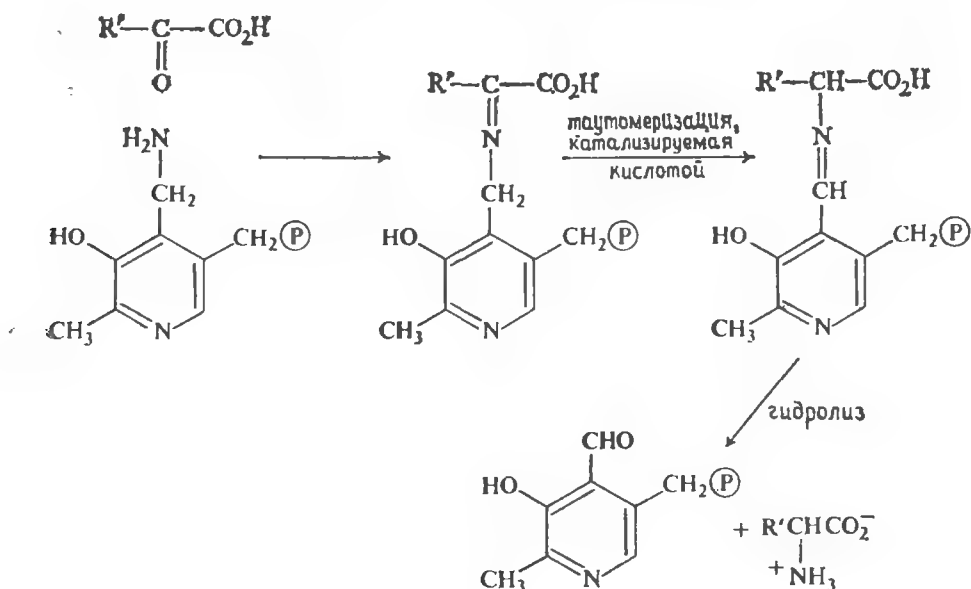
Пиридоксальфосфат — еще один кофермент, роль которого в химических превращениях удалось установить. Важная клеточная реакция, в которой участвует этот кофермент, — трансаминирование:



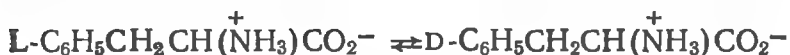
В ферментативной реакции альдегидная группа пиридоксальфосфата конденсируется с аминогруппой аминокислоты с образованием имина. Кислотно-катализируемое таутомерное превращение IV—V с последующим гидролизом дает оксокислоту и пиридоксаминфосфат (VI):



Пиридоксаминфосфат может затем реагировать с другой оксокислотой по реакции, обратной указанной выше, с выделением пиридоксальфосфата и образованием новой аминокислоты:



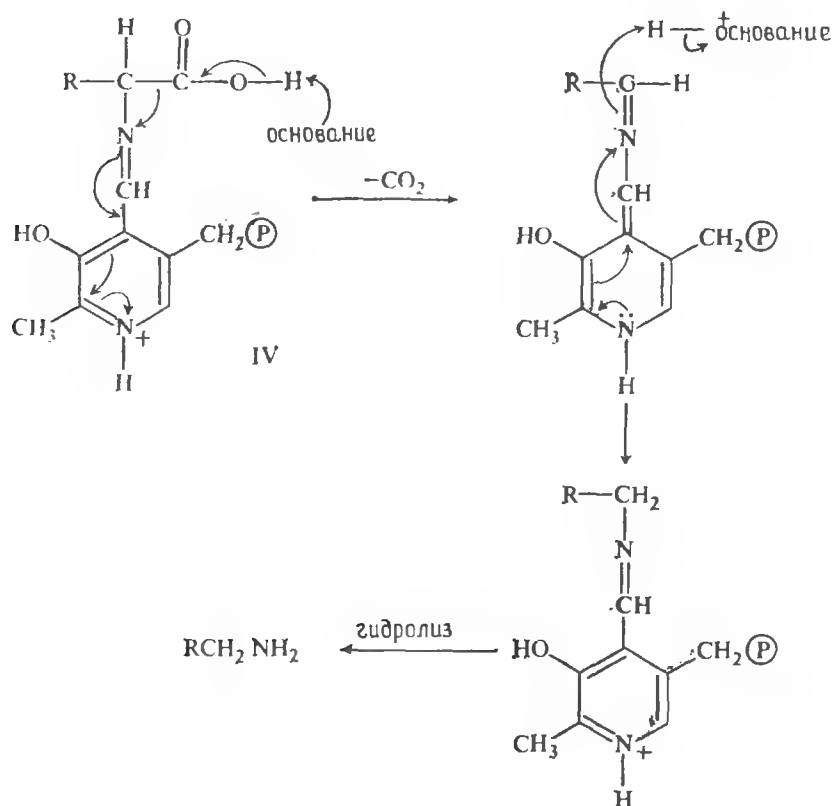
Еще одной клеточной реакцией, для осуществления которой требуется пиридоксальфосфат, является эпимеризация аминокислот:



Таутомерное превращение $\text{IV} \rightleftharpoons \text{V}$ в вышеприведенной схеме дает разумное объяснение возможного пути обращения конфигурации хирального центра аминокислоты.

Пиридоксальфосфат также участвует в реакции декарбоксилирования аминокислот, поэтому протонированный имин IV обладает необходимыми электронными особенностями, способствующими осуществлению декарбоксилирования.

Из приведенных рассуждений следует, что точно так же как тиаминпирофосфат присоединяет молекулу к карбониону своего сопряженного основания для осуществления реакции субстрата, энергетически невозможной для изолированной молекулы, так и пиридоксальфосфат использует свою альдегидную группу для взаимодействия с аминогруппами с целью достижения такого же эффекта. Очевидно, что пиридоксальфосфат соединяется с ферментом за счет конденсации альдегидной группы с концевой аминогруппой остатка лизина (табл. 18.1) в белковой цепи фермента. Строго говоря, в вышеприведенных реакционных схемах вместо альдегидной функции должна быть изображена иминная функция.

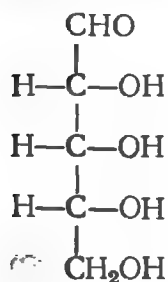


19.2. Нуклеиновые кислоты

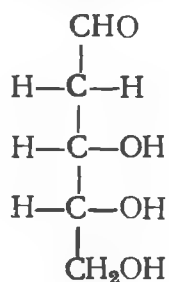
Нуклеиновые кислоты — это макромолекулы («макро» — большие) кислотного характера, содержащиеся в основном в ядре клетки, но также встречающиеся в цитоплазме. Соединяясь с белком, нуклеиновые кислоты образуют «нуклеопротеины». Установлено, что вирусы, которые в некоторых случаях можно выделить в виде кристаллических веществ, являются большими нуклеопротеинами.

Биохимическое значение нуклеиновых кислот и нуклеопротеинов не является предметом изучения данной книги. Достаточно сказать, что эти соединения отвечают за передачу наследственных признаков и осуществляют контроль за синтезом белка в клетке.

При отделении нуклеиновых кислот от других составных частей клетки получают очищенные кислоты в виде волокнистых осадков. Гидролиз очищенных нуклеиновых кислот дает три типа продуктов: группу, состоящую из четырех оснований, сахар и фосфорную кислоту. Известны нуклеиновые кислоты двух видов, отличающиеся главным образом по строению сахара, образовавшегося в результате гидролиза. Рибонуклеиновая кислота (РНК) дает D-рибозу, в то время как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — 2-дезокси-D-рибозу

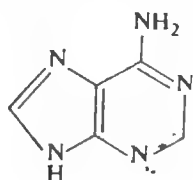


D-рибоза

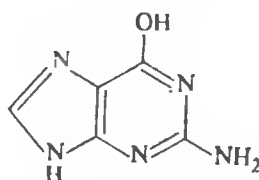


2-дезоксид- D-рибоза

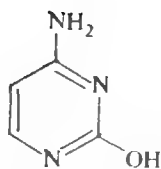
Существуют также некоторые различия в основаниях, получающихся при гидролизе. Если аденин, гуанин (производное пурина) и цитозин (пиримидин) выделяются при гидролизе и РНК, и ДНК, то в качестве четвертого основания РНК содержит урацил, а ДНК — тимин. Ферментативный гидролиз нуклеиновых кислот расщепляет их на фрагменты, называемые нуклеозидами (состоят из одной молекулы основания, соединенного с одной молекулой сахара) и нуклеотидами (содержат по одной молекуле основания, сахара и фосфорной кислоты).



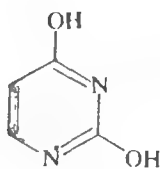
аденин



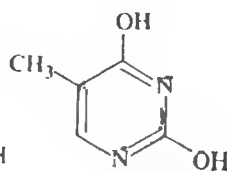
гуанин



цитозин

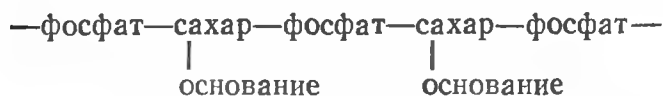


урацил

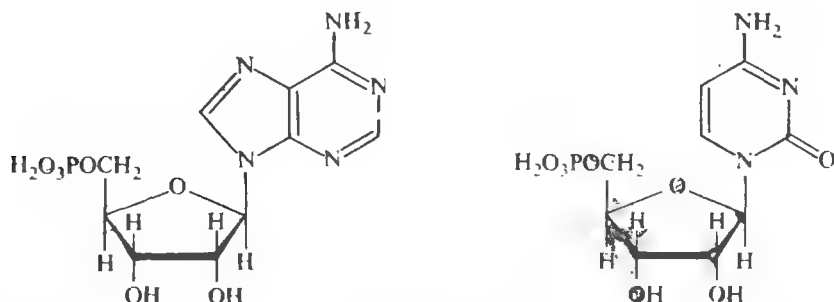


тимин

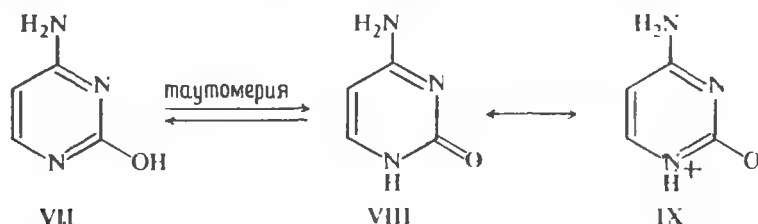
Эта, а также некоторая другая информация приводит к выводу, что нуклеиновые кислоты состоят из цепочек чередующихся остатков углевода и фосфорной кислоты с основаниями, присоединенными к углеводным фрагментам:



Структуру повторяющегося фрагмента цепи можно определить по строению нуклеотидов, которые, как установлено, содержат сахар в форме фуранозного цикла (разд. 17.2). Так, структура рибонуклеотидов, производных аденина и цитозина, выглядит следующим образом:



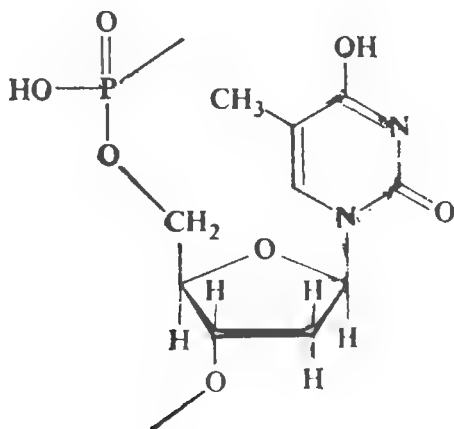
Может показаться, что пиримидиновый остаток в цитозин-нуклеотиде утрачивает свой ароматический характер, но пиримидиновые основания более точно изображаются с помощью цвиттер-ионной структуры IX, чем при использовании любой ненасыщенной таутомерной структуры VII и VIII. Аналогичные



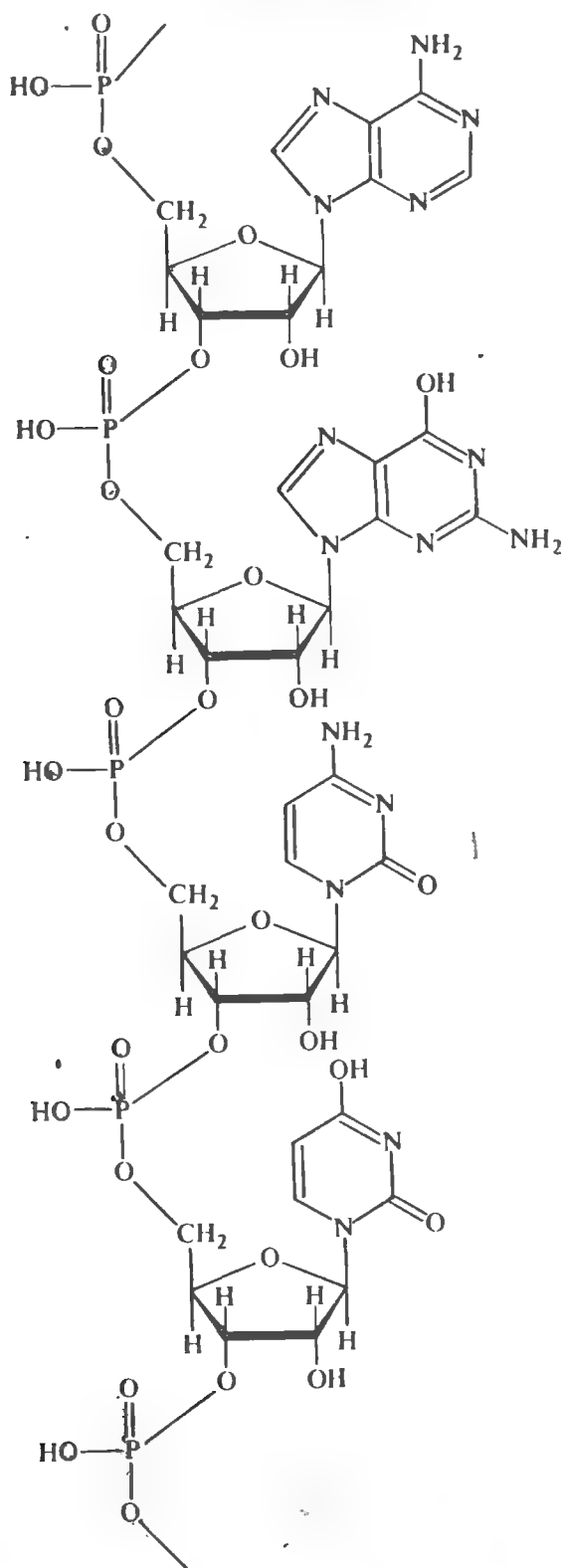
цвиттер-ионные структуры имеют большое значение для описания строения амидов (разд. 8.9.3) и мочевины (разд. 8.13).

Так, цепь РНК, содержащая четыре возможных фрагмента, имеет следующую структуру, представленную на с. 319. Вся молекула может содержать до 10^7 таких фрагментов.

Аналогичная последовательность встречается и в ДНК, где углеводом является 2-дизокси-Д-рибоза. Нуклеотидный фрагмент, содержащий в качестве основания тимин, имеет следующую структуру:

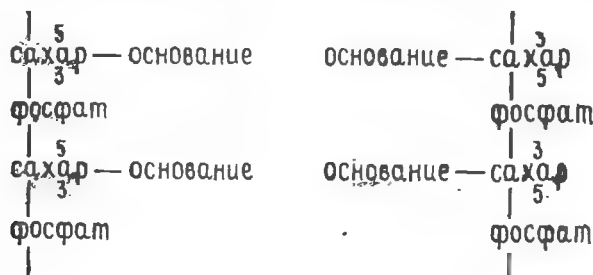


Кислотность этих молекул обусловлена гидроксильной группой, соединенной с атомом фосфора (ср. pK диалкилфосфатов, разд. 10.3).

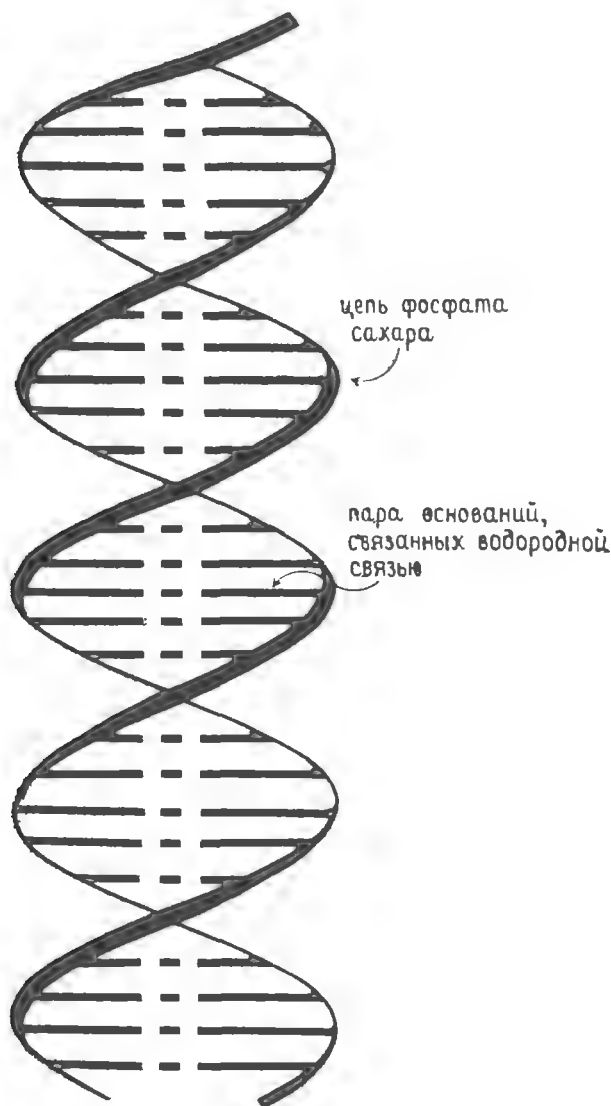


Нуклеиновые кислоты так же, как белки, обладают вторичной структурой, имеющей большое значение для биологических процессов. Установлено, что ДНК существует в виде двойной спирали, образованной при соединении двух самостоятельных

молекул нуклеиновых кислот. Эти две молекулы соединены по принципу «голова к хвосту», направление определяется фосфатными связями в положениях 3 и 5 соседних остатков сахара.



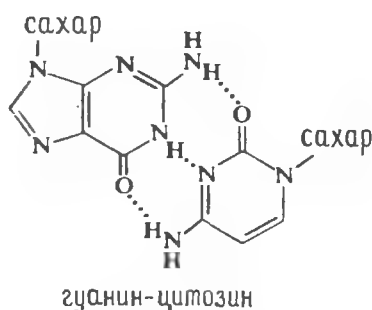
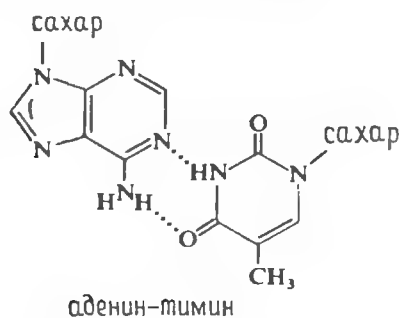
Две молекулы ДНК, расположенные в двойной спирали по принципу «голова к хвосту»



Двойная спираль структуры ДНК. Каждый полный виток спирали содержит приблизительно 10 нуклеотидных фрагментов

В каждой молекуле ДНК существует точное соответствие между числом аденина и тимина, с одной стороны, и гуанина и цитозина — с другой. Установлено, что углевод-фосфатная спираль ориентируется таким образом, что пиримидиновые и пуриновые основания направлены внутрь спирали. Водородные связи между основаниями, расположенными на двух молекулах друг напротив друга, способствуют укреплению двойной спирали; точное спаривание маленького пиримидинового основания с большим пуриновым приводит к их равному соотношению в молекуле ДНК. Хотя водородные связи, несомненно, участвуют в стабилизации двойной спирали, прочность связывания двух цепей слишком велика, чтобы ее можно было объяснить исключительно этим взаимодействием.

Молекулы РНК не ассоциируют в пары с образованием аналогичной двойной спирали. Значительный объем дополнительной гидроксильной группы в углеводном фрагменте ограничивает конформационную гибкость полинуклеотидной цепи РНК. Главным образом эта гидроксильная группа определяет способность фермента различать ДНК и РНК. Внутри молекулы РНК могут образоваться короткие стержнеобразные двойные спиральные структуры за счет свертывания частей одной и той же нуклеотидной цепи.



Пары оснований, связанные водородными связями

Молекула ДНК обеспечивает хранение наследственной информации, закодированной определенной последовательностью оснований, присоединенных к углевод-фосфатной цепи. Установлено, что молекула ДНК является матрицей для синтеза «информационной РНК», которая далее контролирует синтез белков на определенных структурах клетки, называемых «рибосомы». В конечном счете каждая группа из трех оснований молекулы ДНК ответственна за совершение определенной операции при синтезе белка. Все 64 возможные комбинации трех оснований дают команды или для объединения отдельных аминокислот в белковую последовательность, или для окончания приращения цепи (некоторые комбинации кодируют одну и ту же команду).

19.3. Нуклеотидные коферменты

Включение коферментов в ферментативные реакции было описано в разд. 19.1. Довольно часто фермент обладает настолько высокой специфичностью по отношению к отдельному коферменту, что не катализирует клеточные реакции даже в присутствии очень сходной по структуре молекулы (например, NAD^+ и NADH^+ , см. ниже). Вполне разумно предположить, что адсорбция кофермента на поверхности фермента является вступлением к ферментативной клеточной реакции, и именно это первоначальное взаимодействие может объяснить фермент-коферментную избирательность.

Многие коферменты имеют в своем составе нуклеотидные фрагменты, которые, по-видимому, с химически активными цепями кофермента не взаимодействуют, но могут адсорбироваться на поверхности молекулы фермента. При рассмотрении действия коферментов обратим особое внимание на химические аспекты их активности.

Довольно часто коферменты обозначают как производные нуклеотидов, в свою очередь получивших названия от соответствующих пуриновых и пиримидиновых оснований.

Название основания

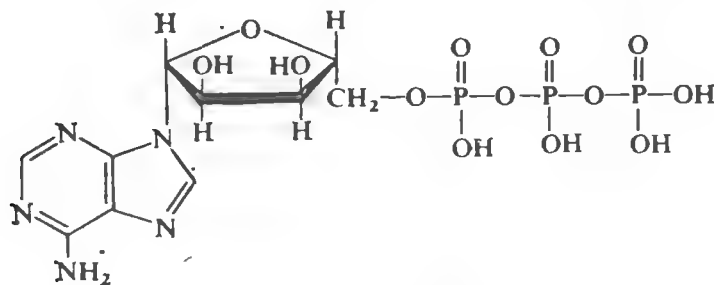
Аденин
Гуанин
Цитозин
Урацил
Тимин

Название рибонуклеозида

Аденозин
Гуанозин
Цитидин
Уридин
Тимидин

Соответствующие дезоксирибонуклеозиды называются «дезоксияденозин» и т. д.

Аденозинтрифосфат (АТФ) очень широко распространен в



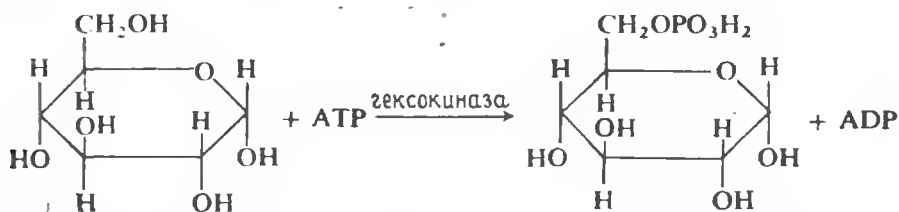
(аденин—D-рибоза—фосфат—фосфат—фосфат)*

живых системах и является химическим запасником энергии в клетке. Реакции, в результате которых (при неконтролируе-

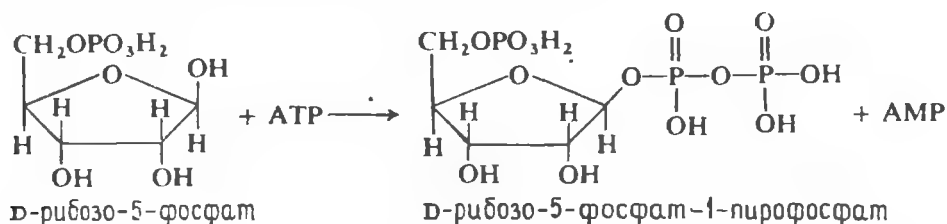
* Здесь и далее подобное обозначение нуклеотидов не является систематическим названием, а показывает, как можно сложную молекулу представить в виде простых фрагментов.

мом течении процесса) выделяется большое количество теплоты, в живых системах объединяются с другими превращениями, которые используют освобождающуюся энергию для синтеза «энергетически богатых» соединений (химики обычно называют их «реакционноспособными» соединениями). АТФ — одно из наиболее важных соединений такого типа.

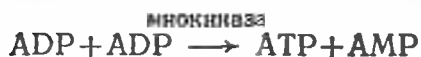
Биологические реакции, использующие АТФ, осуществляются по одному из двух путей: либо АТФ действует как ангидрид кислоты и ацилирует субстрат (фосфорилирование), либо (что более редко) АТФ может выступать как алкилирующий агент. Известны многочисленные примеры фосфорилирования, при этом АТФ превращается в соответствующий дифосфат — аденозиндифосфат (ADP) за счет переноса концевой фосфатной группы. Например, D-глюкоза фосфорилируется до D-глюкозо-6-фосфата под действием АТФ в присутствии фермента **гексокиназы**:



В некоторых случаях АТФ может действовать как пиррофосфорилирующий агент, перенося две фосфатные группы и превращаясь в аденозинмонофосфат (AMP):

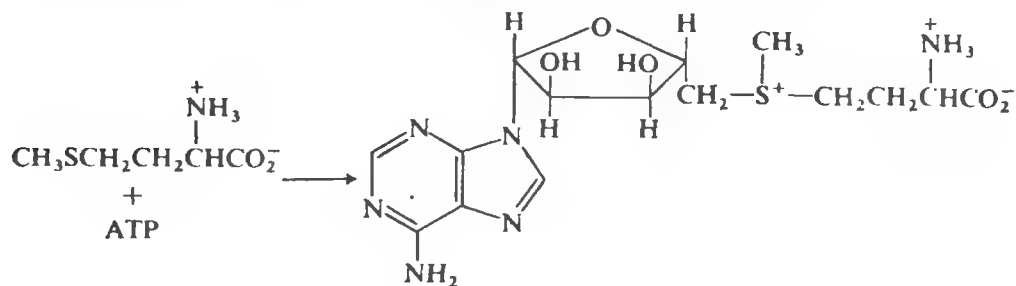


Аденозинмонофосфат, будучи обычным эфиром фосфорной кислоты и обладая свойствами ангидрида кислоты, не применяется в качестве фосфорилирующего агента. ADP все еще сохраняет структуру ангидрида кислоты в дифосфатной связи и может в принципе использоваться как фосфорилирующий агент. Реакция диспропорционирования до АТФ и АМР является как раз таким процессом.



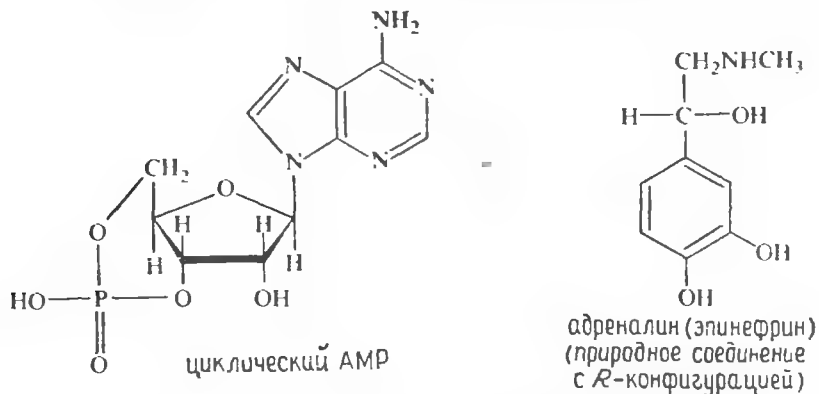
Известны и другие нуклеозидтрифосфаты (например, гуанозин или уридин), действующие как биологические фосфорилирующие агенты, однако они имеют намного меньшее значение, чем АТФ.

Примером действия АТР как алкилирующего агента является взаимодействие с аминокислотой — метионином:



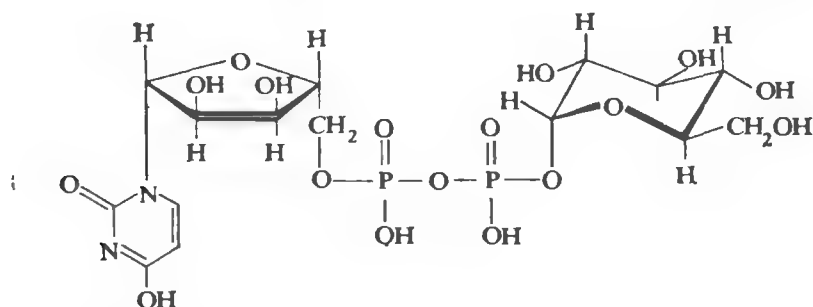
Сульфониевый катион, получающийся при этой реакции, является биологическим метилирующим агентом, превращающим группы $-\text{OH}$ и $>\text{NH}$ в $-\text{OCH}_3$ и $>\text{NCH}_3$ за счет переноса метильной группы, соединенной с атомом серы.

Тесно связан с АТР еще один нуклеотидный кофермент — аденозин-3',5'-монофосфат («циклический АМР»), который образуется из АТР под действием фермента аденилатциклазы.

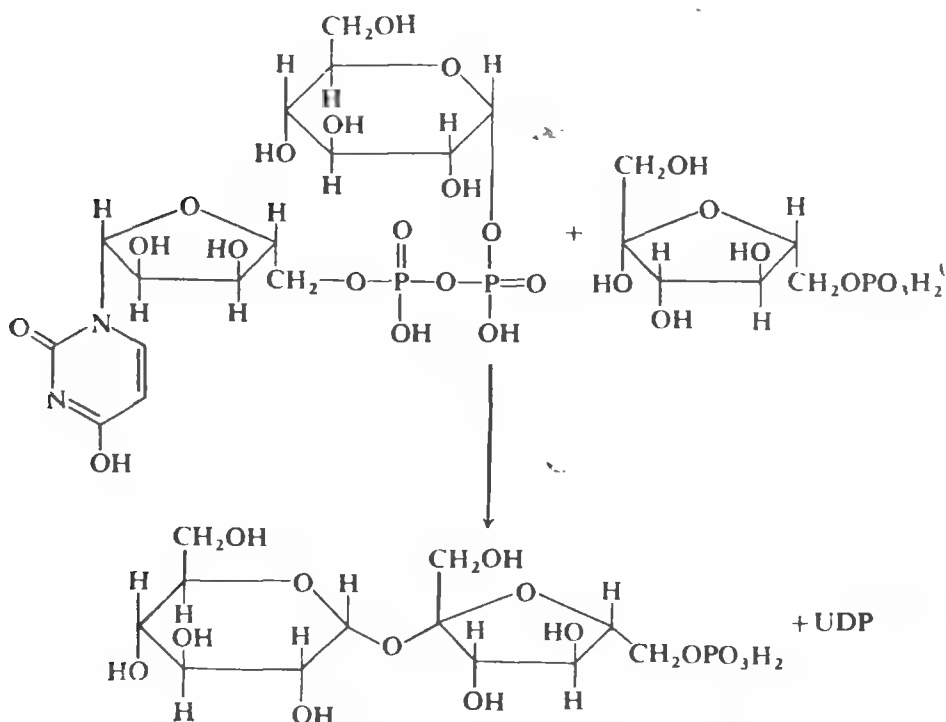


Это очень важное соединение, участвующее в регуляции клеточных реакций. Известен ряд ферментов, которые существуют в активной и неактивной форме, и суммарная активность клеточных процессов, в которые включены эти ферменты, контролируется взаимопревращением активной и неактивной форм. Циклический АМР необходим для активации ряда таких ферментов и является одним из соединений, включенных в сложную последовательность реакций, связывающих выделение адреналина со стимуляцией расщепления гликогена и подавления его синтеза.

Уридиндифосфатглюкоза UDPG является промежуточным соединением в синтезе сахарозы в растениях. Этот кофермент реагирует с D-фруктозо-6-фосфатом с образованием уридиндифосфата (UDP) и сахарозофосфата. Последний затем гидролизует до сахарозы. В этой реакции UDPG алкилирует 2-гидроксильную функцию D-фруктофуранозо-6-фосфата, превра-

(урацил—D-рибоза—фосфат—фосфат—1 α -D-глюкоза)

щая его в глюкозное производное. Известны некоторые другие нуклеотидные коферменты такого типа, действующие аналогичным образом, например гуанозиндифосфатманноза, уридиндифосфатгалактоза, уридиндифосфатглюкозамин.

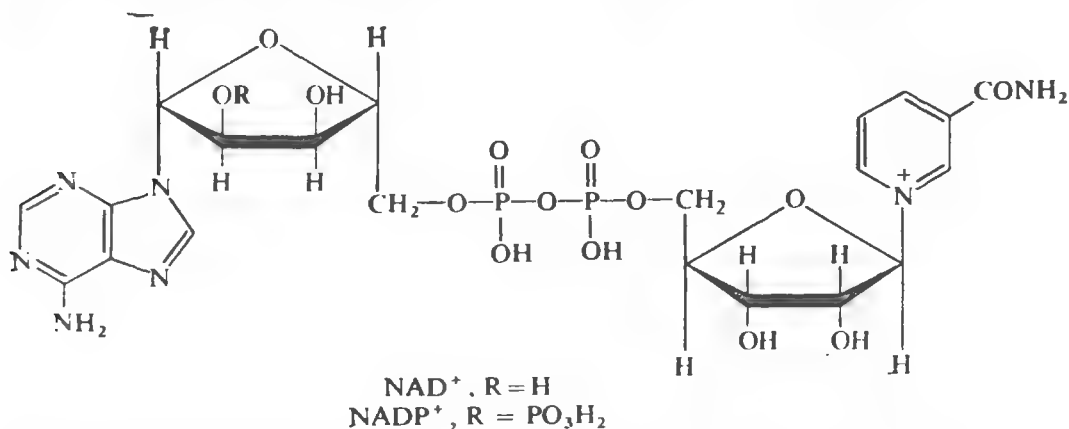


Общее направление взаимодействия определяется стереохимией ферментативной реакции между UDPG и D-фруктозо-6-фосфатом. Как UDPG, так и сахарозофосфат являются α -глюкозидами, так как суммарно перенос глюкозного фрагмента осуществляется с обращением конфигурации и любой механизм реакции должен объяснить это явление. Для алкилирования существует два возможных альтернативных механизма: S_N1 и S_N2 . S_N1 -Процесс в живых системах маловероятен, поскольку промежуточно образующиеся карбокатионы обладают высокой энергией и чрезвычайно реакционноспособны, поэтому их реакции трудно контролируются. S_N2 -Механизм, который не включает такие высокореакционные интермедиаты, более подходит

для четкого регулирования, характерного для клеточных процессов, но всегда сопровождается обращением конфигурации реакционного центра (разд. 14.1).

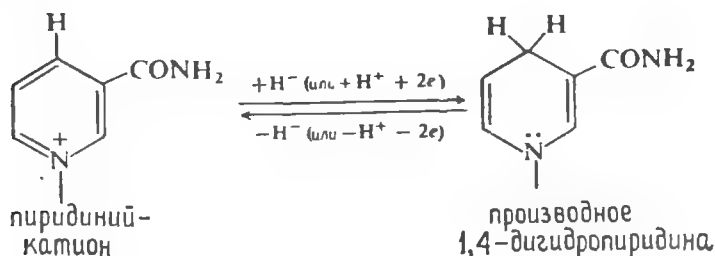
Если UDPG непосредственно реагирует с фруктозо-6-фосфатом по S_N2 -пути, то в результате должен образоваться не сахарозофосфат, а ее эпимер — глюкозо $^{1\beta}2\beta$ фруктозо-6-фосфат. Чтобы объяснить образование α -глюкозида, необходимо допустить возможность осуществления двухступенчатого процесса, при котором обе стадии протекают с обращением конфигурации. Полагают, что UDPG (α -глюкозид) переносит свою глюкозильную группу на фермент (реакция алкилирования) с образованием β -глюкозилфермента, который далее алкилирует фруктозо-6-фосфат, вновь давая α -глюкозильную группу. Можно видеть, что в этом процессе фермент действует не просто как матрица для организации близкого расположения реагентов, а играет в превращении активную химическую роль.

Никотинамидадениндинуклеотид (NAD^+) и **никотинамидадениндинуклеотидфосфат ($NADP^+$)** [ранее называемые дифосфо-



(NAD = аденин—D-рибоза—фосфат—фосфат—D-рибоза—никотинамид)

пиридиннуклеотид (DPN) и трифосфопиридиннуклеотид (TPN) соответственно] часто включаются в реакции ферментативного окисления и восстановления. В обоих случаях активной химической группой является никотинамидная часть, подвергающаяся обратимому восстановлению, во время которого пиридиниевый цикл восстанавливается до дигидропиридина при реакции

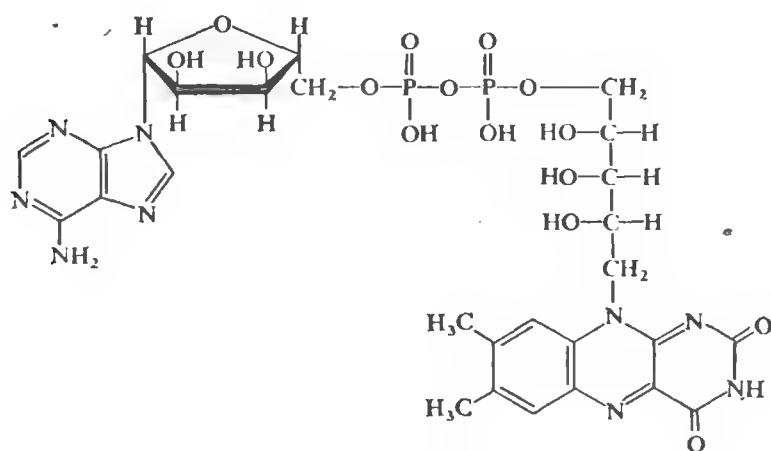


с гидрид-ионом или с химически эквивалентным ионом водорода с двумя электронами. Эти два кофермента и их восстановленные производные могут использоваться как акцепторы или доноры H^- или электронов. Схематическое изображение реакций выглядит следующим образом:



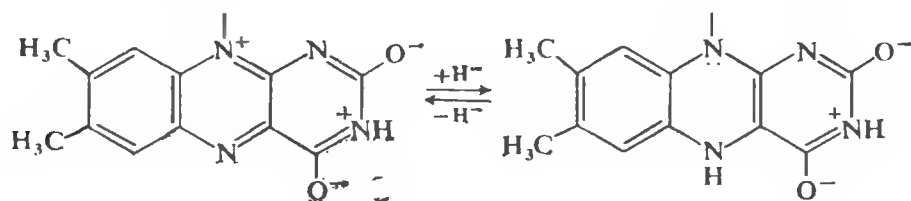
Хотя коферменты отличаются только предельными структурами, в ферментативных реакциях каждого из них имеет место абсолютная специфичность. Вообще в процессах расщепления участвуют NAD^+ и $NADH$, а в синтетических реакциях — $NADP^+$ и $NADPH$. Полная специфичность одного и другого кофермента дает возможность контролировать эти процессы независимо (использование этих коферментов для стереохимических целей см. разд. 21.1).

Флавинадениндинуклеотид (FAD) состоит из нуклеотидного фрагмента, соединенного с рибофлавином. Это еще один слу-

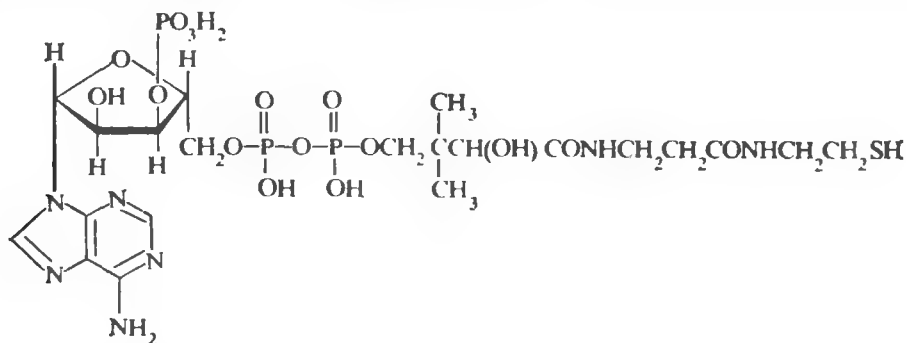


(аденин—D-рибоза—фосфат—фосфат—рибофлавин)

чай существования окислительно-восстановительных ферментов в окисленной и восстановленной форме аналогично NAD и $NADP$. Если аллоксазиновую структуру (см. выше) изобразить с помощью наиболее «ароматической» канонической формулы, то восстановление можно представить как процесс, аналогичный превращению NAD :



Кофермент А (CoASH), несмотря на его сложное строение, широко используется в метаболизме карбоновых кислот (например, разд. 16.1). Его химическое поведение в ферментатив-



(аденин—D-рибоза—(фосфат)—фосфат—фосфат—пантотеновая кислота—тиолоэтиламин)

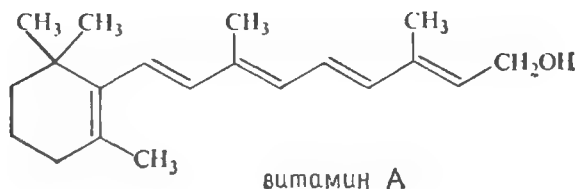
ных реакциях определяется простой тиольной функцией. Следует заметить, что эта молекула содержит β-аминокислоту (β-аланин) как составную часть своей структуры. Пантотеновая кислота (витамин В₅) имеет строение



Из структуры кофермента А следует, что пантотеновая кислота, содержащая β-аминокислотный фрагмент, входит в состав кофермента.

Липиды

Небольшие органические молекулы, находящиеся в живых тканях, можно разделить на две большие группы. Одна из них включает водорастворимые вещества, такие, как аминокислоты и сахара, нерастворимые в апротонных растворителях (хлороформе или эфире). Другая группа охватывает жирорастворимые вещества, которые растворяются в хлороформе, эфире или других органических растворителях, но обычно не растворяются в воде. Эти соединения носят общее название «липиды». Ясно, что такое грубое разделение, основанное на способности к растворению в определенных типах растворителей, не учитывает общие специфические структурные особенности соединений. Внутри каждой обширной группы веществ можно выделить ряды соединений с общими функциональными группами и характерными структурными особенностями. Низкая растворимость в воде предполагает, что в липидах преобладают неполярные (т. е. углеводородные) фрагменты, а высокополярные группы и группы, обладающие способностью образовывать водородные связи, или вообще отсутствуют, или составляют незначительную часть молекулы. Среди соединений, входящих в класс липидов, встречается немало таких, которые имеют чрезвычайно большое значение для биологии. К ним относятся витамины А и D (разд. 22.2) и стероидные гормоны (разд. 22.2), находящиеся в следовых количествах и все вместе составляющие лишь очень малую часть от общего содержания липидов в любой живой системе.



Наиболее распространенные липиды выполняют несколько главных функций. Одна группа этих соединений играет роль

защитного слоя на клеточных стенках бактерий, листьях высших растений, кутикулах насекомых и на коже позвоночных. Жиры, содержащиеся в депо живых организмов, составляют другую группу липидов, которые создают запасник обменной энергии биологической системы. Третья большая группа — фосфолипиды, которые являются важными составными частями биологических мембран.

20.1. Жирные кислоты

Жирные кислоты (неразветвленные алифатические карбоновые кислоты с длинной цепью) в свободном состоянии встречаются только в следовых количествах, однако они являются одной из групп простых молекул, образующих многие липиды. Ацилированные фрагменты молекул, чаще всего содержащиеся в основных липидных группах, являются производными неразветвленных алифатических кислот с четным числом углеродных атомов, обычно C_{14} — C_{22} , но наиболее распространены кислоты C_{16} и C_{18} . Найдены производные полностью насыщенных и моно- и полиненасыщенных кислот, однако производные карбоновых кислот с группой $C\equiv C$ встречаются так же редко, как и с разветвленными цепями или с еще более сложными структурами. Среди ненасыщенных кислот более распространены соединения с *цис*(*Z*)-стереохимической конфигурацией по сравнению с *транс*(*E*)-стереоизомерами, и чаще встречаются несопряженные полиненасыщенные изомеры. Довольно обычны полиненасыщенные ацильные производные, содержащие группу $CH=CH-CH_2$. Некоторые из наиболее распространенных жирных кислот, входящих в состав липидных соединений, перечислены в табл. 20.1.

20.1.1. Растительные и животные воски

Эти соединения образуют защитные водостойчивые покрытия на поверхности многих растений и на коже животных и обычно представляют собой сложные эфиры неразветвленных высших жирных кислот и спиртов с большой углеводородной группой. Пчелиный воск содержит сложные эфиры пальмитиновой кислоты и высших неразветвленных спиртов; воски, покрывающие листья растений, состоят из сложных эфиров жирных кислот и спиртов, имеющих 34 углеродных атома. Воск шерсти —

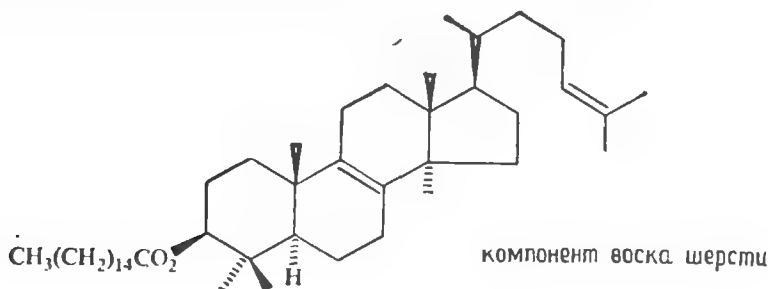
Таблица 20.1. Наиболее распространенные жирные кислоты, входящие в состав липидов

Число углеродных атомов	Строение	Систематическое название кислоты	Тривиальное название кислоты
10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$	Декановая	Каприновая
12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	Додекановая	Лауриновая
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}_2\text{H}$	Тетрадекановая	Миристиновая
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2\text{H}$	Гексадекановая	Пальмитиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}_2\text{H}$	Октадекановая	Стеариновая
20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}_2\text{H}$	Эйкозановая	Арахидиновая
22	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}_2\text{H}$	Докозановая	Бегеновая
24	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}_2\text{H}$	Тетракозановая	Лигноцериновая
26	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{CO}_2\text{H}$	Гексакозановая	Церотиновая
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	Z-Гексадек-9-еновая	Пальмитолеиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	Z-Октадек-9-еновая	Олеиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{CO}_2\text{H}$	E-Октадек-11-еновая	Вакценовая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$	Октадек-9(Z),12(Z)-диеновая	Линолевая
18	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$	Октадек-9(Z),12(Z),15(Z)-триеновая	Линоленовая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	Октадек-9(Z),11(E),13(E)-триеновая	α -Элеостеариновая
20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Эйкоз-5(Z),8(Z),11(Z),14(Z)-тетраеновая	Арахидоновая
24	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{23}\text{CO}_2\text{H}$	Z-Тетракоз-15-еновая	Нервоновая

ланолин — содержит в своем составе ланостерин (разд. 22.2). Во всех этих соединениях молекула состоит из углеводородной части, кроме двух кислородных атомов сложноэфирной группы. Неудивительно, что их физические свойства обусловлены

свойствами преобладающих в молекуле углеводородных групп (сравните со свойствами твердого парафина).

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}_2(\text{CH}_2)_{25}\text{CH}_3$ компонент пчелиного воска

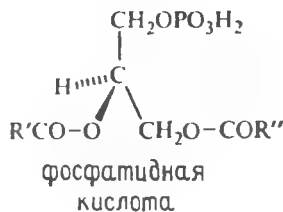
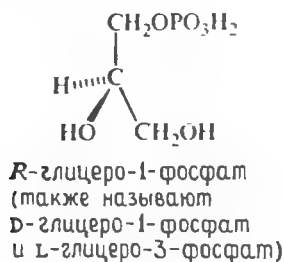


20.1.2. Запасные жиры (жиры депо)

Жиры депо создают один из метаболических энергетических резервов живых систем. Это преимущественно триацилпроизводные глицерина (разд. 5.2). В целом триглицериды животного происхождения отличаются от триглицеридов многих растительных масел высоким содержанием насыщенных ацильных групп. Существует четкая корреляция между степенью ненасыщенности и температурой плавления триглицеридов. Высоконасыщенные растительные масла имеют очень низкую температуру плавления, тогда как животные жиры при обычной температуре обычно твердые вещества. В результате промышленной гидрогенизации растительных жиров образуется маргарин — продукт, обладающий физическими свойствами, сходными со свойствами типичного животного жира. Различие в физических свойствах обусловлено различием строения молекул насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, которое особенно наглядно проявляется при рассмотрении формы молекулы с растянутой конформацией углеродных цепей:

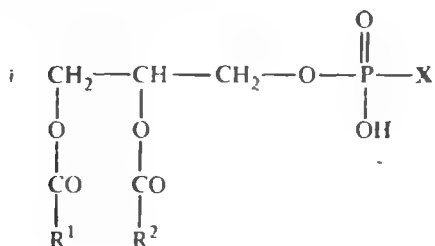
В случае *E*-конфигурации относительно двойной связи элаидиновой кислоты молекулярная форма по сравнению с насыщенным аналогом (стеариновой кислоты) изменяется незначительно, в то время как *Z*-конфигурация ненасыщенного фрагмента олеиновой кислоты вызывает ярко выраженный изгиб молекулы. Наличие нескольких двойных связей (линолевая и арахидоновая кислоты) еще больше усложняет форму ацильной группы. Наиболее неравномерная форма наблюдается тогда, когда двойные связи распространены по всей молекуле и каждая связь $\text{C}=\text{C}$ имеет *Z*-стереохимию, например триацилглицериды. Неравномерность молекулярной формы приводит к тому, что молекулы с трудом упаковываются в трехмерную кристаллическую решетку, имеющую более низкую энергию связи и, следовательно, более низкую температуру плавления.

группы. Большинство фосфолипидов содержит глицерин как одну из структурных единиц и является производными глицеро-1-фосфата (α -глицерофосфорной кислоты) с *R*-конфигурацией у хирального центра.



Это соединение далее ацилируется жирными кислотами с длинной цепью* по двум гидроксильным группам глицеринового остатка с образованием фосфатидных кислот, которые затем за счет этерификации остатка фосфорной кислоты другой гидроксилсодержащей молекулой превращаются в природные фосфоглицериды (также называемые глицерофосфатидами). Известно несколько типов фосфоглицеридов, различающихся природой этого конечного участка молекулы, который всегда является или высокополярной функцией, или группой, способной образовывать водородные связи. Ниже суммированы характерные особенности строения наиболее важных типов фосфоглицеридов.

Типы фосфоглицеридов



фосфатидилэтаноламин (кефалин)

фосфатидилхолин (лецитин)

фосфатидилглицерин

фосфатидил-3-*O*-аминоацилглицерин

—X

— OCH₂CH₂NH₂

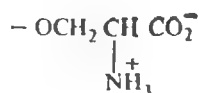
— OCH₂CH₂N⁺(CH₃)₃

— OCH₂CH(OH)CH₂OH

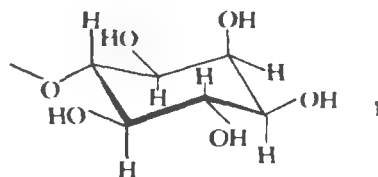
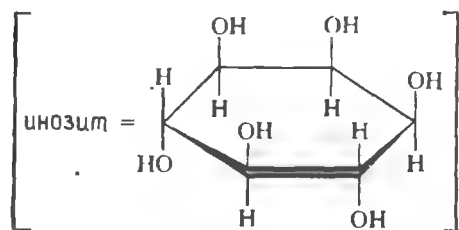
— OCH₂CH(OH)CH₂O—CO—CH—R
|
NH₂

* Установлено, что часто 2-гидроксильная группа глицеринового остатка ацилируется ненасыщенной кислотой.

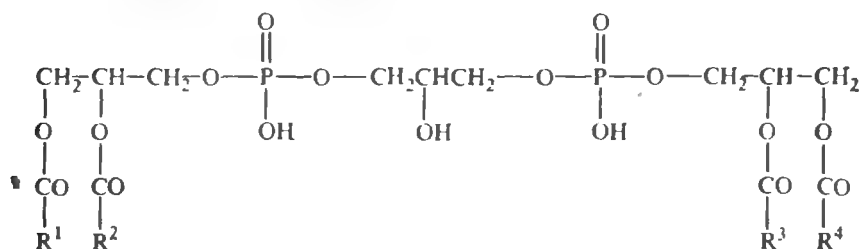
фосфатидилсерин



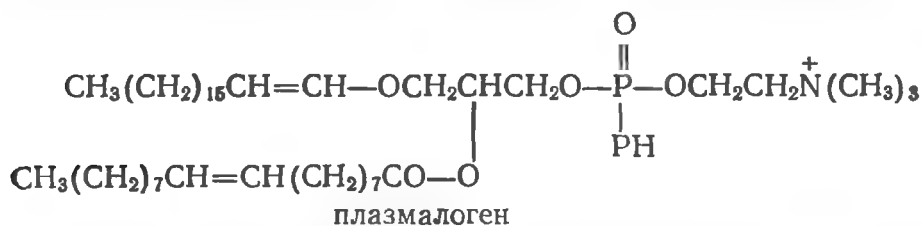
фосфатидилинозит



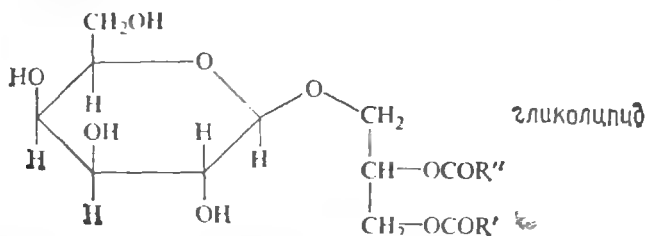
1,3-бисфосфатидилглицерин (кардиолипин)



К группе фосфолипидов относятся также плазмалогены, отличающиеся от производных фосфатидных кислот наличием ненасыщенной простой эфирной группы в положении 3 глицеринового остатка вместо обычной ацильной группы:



Гликолипиды входят в состав мембран растений и хотя не являются фосфатами, но упомянуть о них в данном разделе вполне уместно. В гликолипидах 1,2-диацилглицерин связан через 3-гидроксильную группу с сахаром, чаще всего с D-галактозой, которая является концевой группой, способной образовывать большое число водородных связей.



Сфинголипиды — производные сфингозина или его дигидропроизводного. Сфингозин — большая неразветвленная молеку-

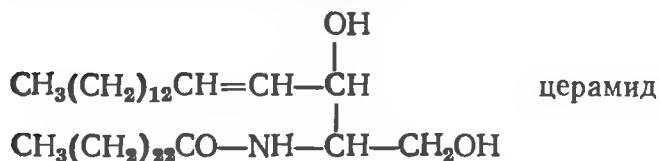
ла, где три конечных углерода имеют функциональные заместители, сходные с заместителями глицерина, в то время как остальная часть молекулы представляет собой длинную углеводородную цепь, аналогичную жирным кислотам:



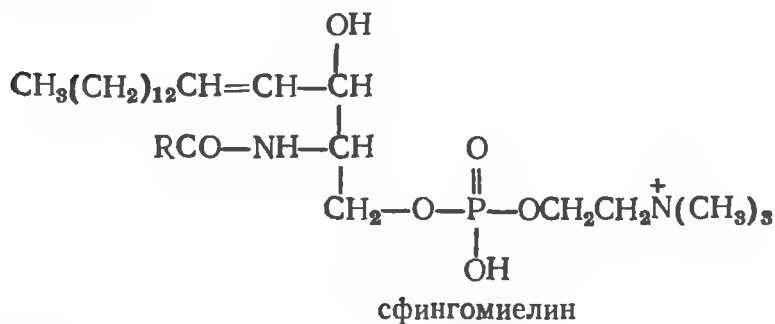
сфингозин

[2(*S*)-амино-1,3(*R*)-дигидроксиоктадек-4(*E*)-ен]

В сфинголипидах 3-гидроксильная функция сфингозина или дигидросфингозина обычно остается неизменной, а аминогруппа ацилируется жирной кислотой с длинной цепью. Этот керамид далее связывается с различными группами через конечную гидроксильную группу.



Сфингомиелины содержат холинфосфатный фрагмент, соединенный с концевой гидроксильной группой (ср. лецитин), цереброзиды в этом положении имеют остаток β -галактозы (ср. гликолипиды), в то время как ганглиозиды имеют сложный олигосахаридный остаток, соединенный в положении 1 керамида.



20.3. Липиды и строение биологических мембран

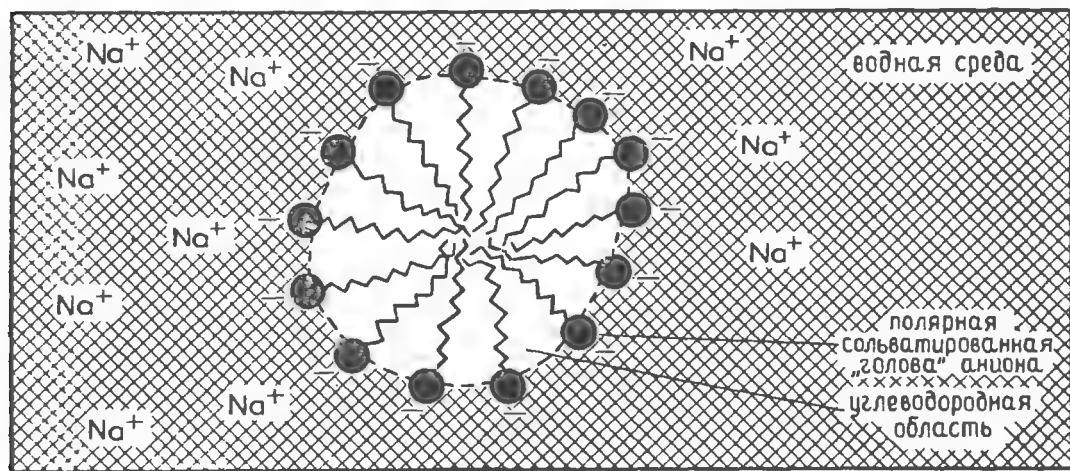
Как было сказано выше, фосфолипиды, гликолипиды и сфинголипиды широко распространены в мембранах живых систем и почти полностью отсутствуют в жирах депо. Несмотря на то что точная функция фосфолипидов и других соединений в мембранах все еще до конца не установлена, в целом хорошо понятно, почему эта группа органических веществ находится в тесной связи с данным типом клеточных структур. Все липиды, описанные выше, начиная с фосфолипидов, имеют характерное

строение, при котором большая неполярная углеводородная часть молекулы содержит относительно небольшую полярную или способную к образованию водородных связей группу. Строение молекулы можно сравнить с камертоном, имеющим два длинных неполярных зубца и короткую высокополярную подставку. Все фосфолипиды имеют кислотную гидроксильную группу у атома фосфора, которая диссоциирует при рН 7, давая заряженный центр; кроме того, кефалины, лецитины, фосфатидилсерин и сфингомиелины в зависимости от рН окружающей среды имеют структуру цвиттер-ионов.

Для того чтобы понять, почему эти соединения включаются в образование мембран, необходимо рассмотреть факторы, влияющие на растворимость. Степень распределения вещества в растворителе определяется соотношением сил взаимодействия вещество — вещество в твердом состоянии с силами взаимодействия растворитель — растворитель и вещество — растворитель в жидкой фазе. В полярных соединениях эти силы связывания кристаллической решетки достигают больших величин (например, электростатическое взаимодействие в ионных или цвиттер-ионных твердых веществах либо многочисленные водородные связи в сахарах). Мало вероятно, чтобы такие соединения легко распределились в неполярном растворителе, где взаимодействие вещество — растворитель будет очень слабым и создаваемый при этом небольшой запас энергии будет недостаточен, чтобы компенсировать энергию, необходимую для отрыва молекул из кристаллической решетки. Наоборот, высокополярные растворители, вероятно, будут растворять неполярные вещества, поскольку включение молекул неполярного вещества между молекулами полярного растворителя должно нарушать относительно сильное взаимодействие между молекулами растворителя без какой-либо значительной компенсации взаимодействием вещество — растворитель. Итак, для тех веществ, которые при растворении распределяются в виде изолированных молекул, существует хорошо известное качественное соотношение между растворимостью и относительной полярностью вещества и растворителя.

Более сложная ситуация складывается при рассмотрении молекулы, состоящей как из высокополярной, так и неполярной части. В полярных растворителях, таких, как вода, растворитель будет взаимодействовать (сольватировать) с полярным участком, приводя к тому, что эта часть молекулы растворится, в то время как слабое взаимодействие вещество — растворитель приведет к исключению неполярного фрагмента молекулы из среды растворителя. Такие вещества в данных условиях склонны образовывать группы, называемые *мицеллами*, в которых неполярные концы молекул вещества собираются вместе, тогда

как полярные концы образуют внешний слой, взаимодействующий с полярной средой. Суммарный эффект — образование неполярного шарика с полярной поверхностью.

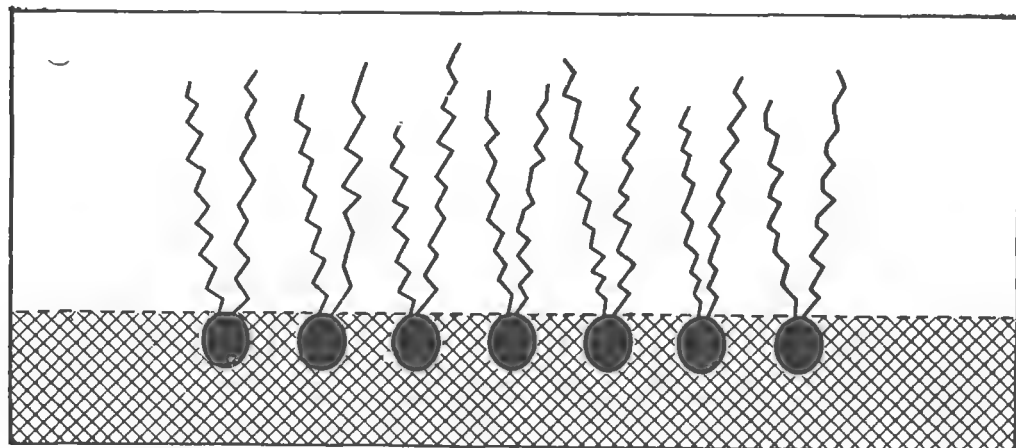


мицелла

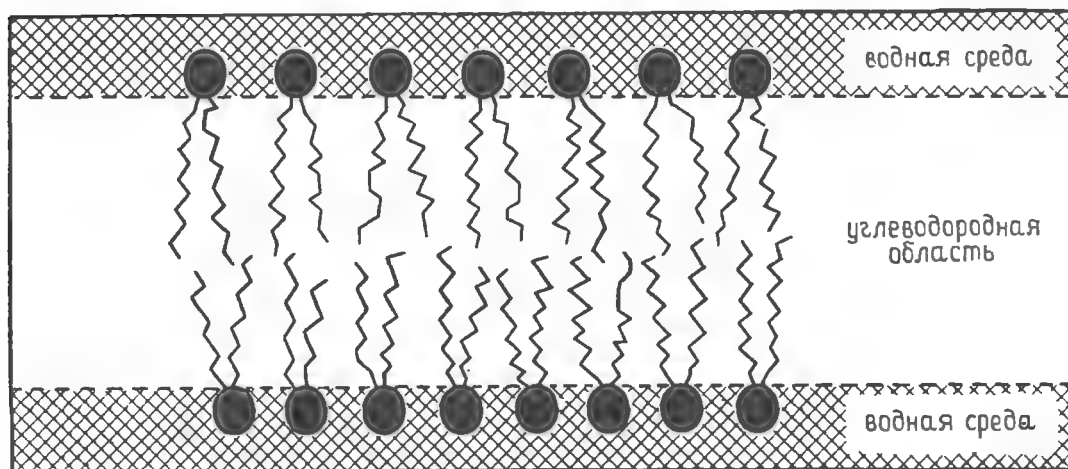
Наиболее известным примером такого типа молекул являются щелочные соли высокомолекулярных жирных неразветвленных кислот (мыла), например $\text{Na}^+\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$. Полярным концом молекулы является карбоксилат-анион, а неполярным участком — длинная углеводородная цепь. Моющие свойства этих солей обусловлены способностью мицеллы включать жир и другие неполярные вещества внутрь углеводородной области, где они в сущности растворяются в углеводородном растворителе. Образовавшиеся капельки устойчивы к коагуляции благодаря поверхностному электрическому заряду, который отталкивает друг от друга приближающиеся мицеллы с одноименным поверхностным зарядом. Таким образом, жир может распределиться в воде в виде эмульсии, капли которой стабилизированы с помощью мыла. Высокомолекулярные четвертичные аммониевые соли [например, цетилпиридинийхлорид $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{15}\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_5\text{Cl}^-$] образуют катионные моющие вещества, действующие точно таким же образом.

Для образования мицелл необязательно наличие электрического заряда в растворяемом веществе. Так, моно- и диацилглицериды растворяются с образованием мицелл, в то время как триацилглицериды нерастворимы в воде. В этих случаях водорастворимой гидрофильной частью молекулы является свободная гидроксильная группа, которая образует водородную связь с молекулами воды и обуславливает смешиваемость глицерина и воды. Водонерастворимыми (гидрофобными) частями молекул этих глицеридов являются длинные углеводородные цепи остатков жирных кислот (так же, как в случае мыла).

Образование глобул типично не только для структур, построенных из молекул с гидрофильными и гидрофобными участками. Фосфолипиды и родственные им соединения самопроизвольно образуют монослой на поверхности водной среды и двойной слой в водной среде (подобно вытянутой мицелле). Полярные концы фосфолипидов сольватируются водой, в то время как углеводородные хвосты остатков жирных кислот и т. д. создают электрически изолирующий слой, не пропускающий заряженные частицы, такие, как Na^+ или K^+ .



липидный монослой на поверхности жидкости



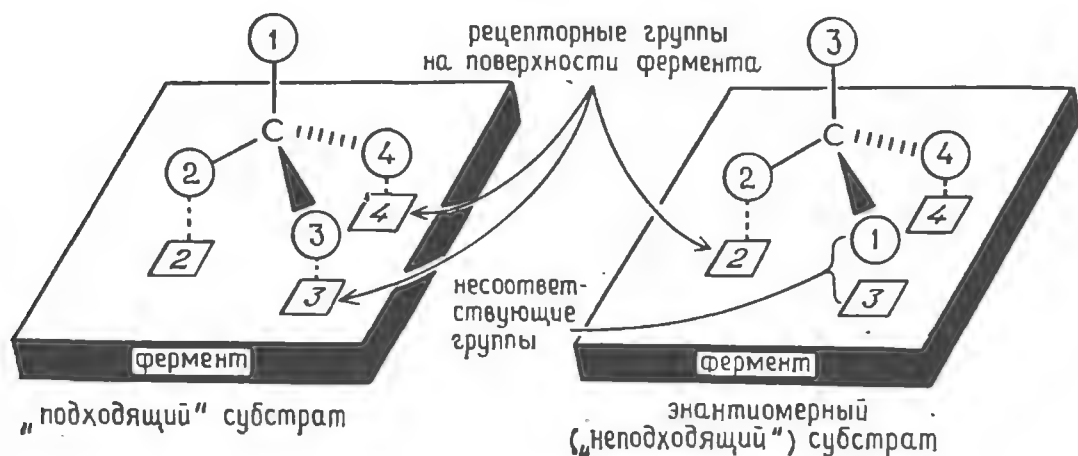
липидный двойной слой

Биологические мембраны состоят не только из фосфолипидов, они содержат в среднем 60% белков и 40% липидов; липидная составляющая включает переменные количества стероидов, преимущественно холестерин (разд. 22.2). Несмотря на сложность состава биологических мембран, простые рисунки, приведенные выше, все еще имеют силу, поскольку белковые

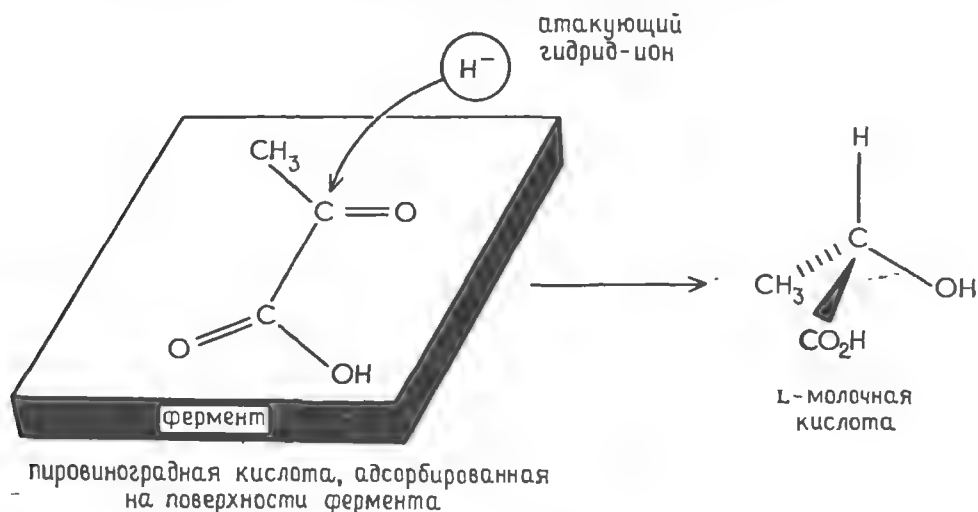
молекулы также имеют неполярные и полярные участки, которые могут взаимодействовать с двойным слоем и водной средой соответственно. По-видимому, ковалентные связи между белковой и липидной составными частями мембраны отсутствуют, и индивидуальные молекулы могут иметь некоторую свободу передвижения внутри мембраны. Однако эти липидопротеиновые комплексы обладают сравнительной стабильностью, несмотря на отсутствие ковалентного связывания. Каким образом эти мембраны функционируют при химических превращениях в клетке, до сих пор полностью не выяснено.

Сtereoхимия ферментативных реакций

Ранее уже упоминалось о стереоселективности ферментов, проявляющейся в различных обстоятельствах, например в связи с биологическим разделением рацемических смесей (гл. 12), специфичностью мальтазы и эмульсина (разд. 17.6), структурными и стереохимическими требованиями протеолитических ферментов (разд. 18.2). Принято считать, что ферментативный катализ осуществляется через адсорбцию субстрата на поверхности большой белковой молекулы. Стереоспецифичность фермента можно объяснить, если допустить, что фермент обладает рецепторными центрами, способными связывать или принимать только особые типы групп. Рассмотрим в качестве примера асимметрически замещенный атом углерода. Фермент, обладающий рецепторами для трех или четырех групп, может различить два энантиомера, поскольку «подходящий» энантиомер адсорбируется, присоединяясь всеми тремя своими группами к рецепторным центрам, тогда как второй энантиомер в лучшем случае сможет соединиться только с двумя центрами. Присоединение субстрата к центрам фермента происходит либо за счет образования ковалентных или водородных связей, либо при взаимодействии ионных или полярных групп, либо путем заполнения впадин на поверхности фермента, которые вмещают группы или особой формы, или чуть меньше определенного размера.

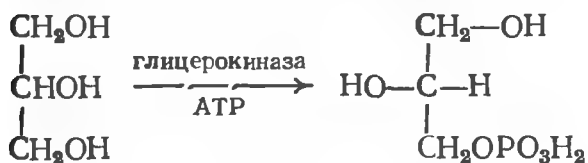


Стерическое направление ферментативных реакций, протекающих стереоспецифично, начиная от исходных веществ и кончая оптически чистыми хиральными продуктами, также можно объяснить с помощью аналогичных представлений, поскольку трехмерная структура комплекса фермент — субстрат задает определенное направление, по которому реагент атакует адсорбированную молекулу и, следовательно, определяет абсолютную стереохимию продукта. В качестве примера можно привести стереоспецифическое восстановление пировиноградной кислоты до L-молочной кислоты, катализируемое лактатдегидрогеназой. Процесс изображен на приведенной ниже схеме:



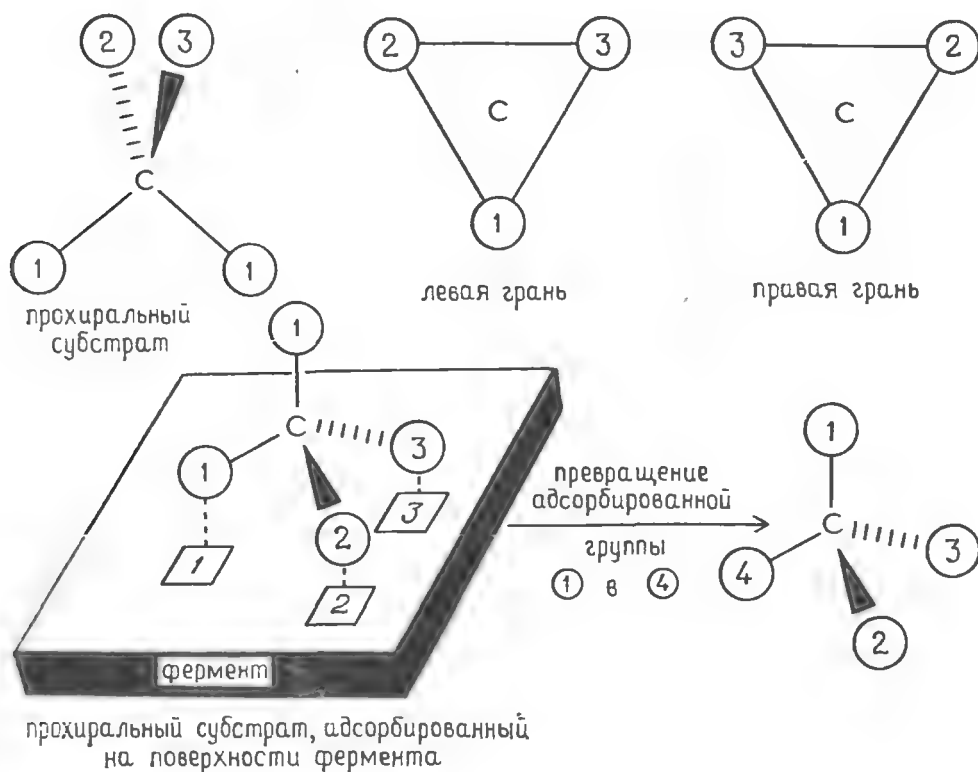
21.1. Прохиральность ферментативных реакций

Помимо способности различать энантиомеры ферменты, по-видимому, довольно часто могут выявлять различия между идентичными группами в молекуле. Так, глицерокиназа и АТФ (разд. 19.3) превращают глицерин (молекула с плоскостью симметрии) исключительно в один из двух возможных энантиомеров глицеро-1-фосфата:



Каким образом может осуществляться такая селективность, можно проследить на простейшем примере (см. приведенную ниже схему), когда насыщенный углеродный атом имеет три типа заместителей: два 1, 2 и 3 (молекула типа CA_2XY , например, CH_2ClBr). Такая молекула представляет собой тетраэдр с четырьмя треугольными гранями, две из которых имеют по

углам группы 1, 2 и 3. Эти две грани отличаются друг от друга последовательностью расположения групп 1 — 2 — 3: на одной грани группы расположены по часовой стрелке, а на другой — против часовой стрелки. Действительно, эти две грани относятся друг к другу, как предмет к своему зеркальному изображению. Если такая молекула адсорбируется на ферменте, который имеет рецепторы для групп 1, 2 и 3, расположенные против часовой стрелки (см. схему), то адсорбируется грань субстрата с за-



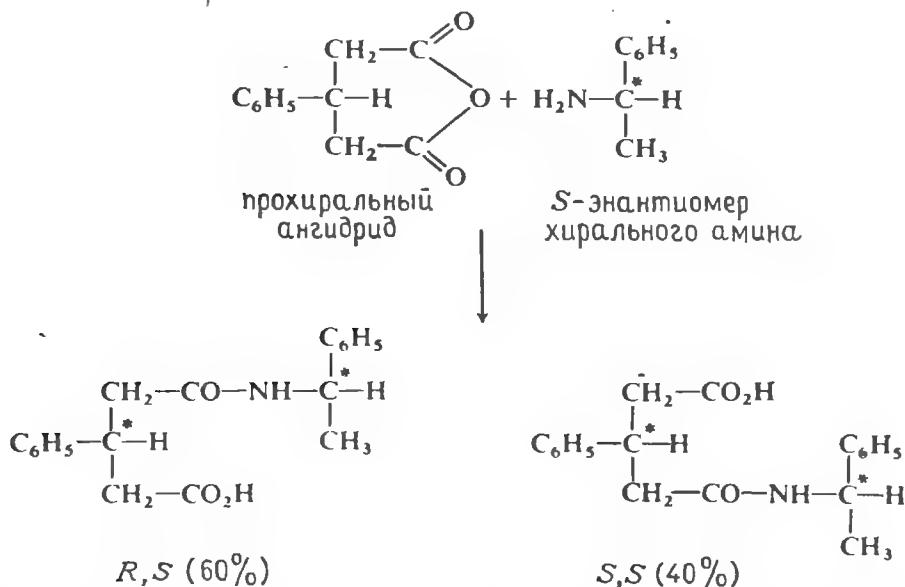
местителями, расположенными по часовой стрелке, поскольку из двух граней только эта допускает взаимодействие между тремя подходящими парами рецептор и группа. Если такая адсорбция произойдет, то два заместителя 1 будут иметь совершенно различное окружение: одна группа закреплена на поверхности фермента, а другая направлена в противоположную от поверхности сторону. Неудивительно, что в таких условиях в реакцию будет вступать исключительно одна группа 1, давая хиральный продукт.

Молекулы типа CA_2XY , описанные выше, называются *прохиральными**. Следует заметить, что в изолированной прохираль-

* Ранее используемый термин «мезо» в настоящее время устарел.

ной молекуле две группы 1 идентичны и с помощью обычных химических или физических методов неразличимы. Различить эти две группы становится возможным только тогда, когда молекула попадает в несимметричное или хиральное окружение за счет адсорбции на поверхности фермента или при столкновении с хиральным реагентом.

В принципе и в неферментативных реакциях при взаимодействии прохиральных молекул с хиральным реагентом должна предпочтительно реагировать одна из двух сходных групп, но селективность в таких случаях по сравнению с ферментативными реакциями очень низка. Ниже приведен пример взаимодействия прохирального циклического ангидрида с одним энантиомером хирального амина; в результате образуются два диастереомерных амида с разными выходами. Реакция прохирального ангидрида с симметричным амином дает рацемическую смесь двух энантиомерных амидов:



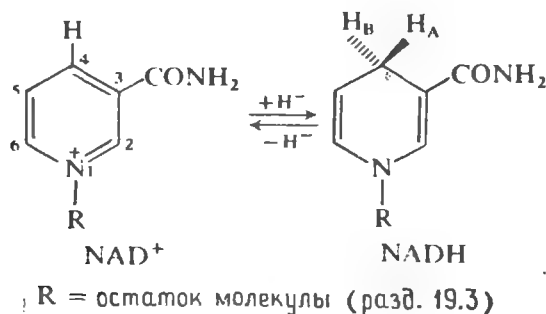
Диастереомерные продукты (* — хиральный центр). Абсолютная конфигурация хиральных центров изображается с помощью проекций Фишера.

Для иллюстрации значимости явления прохиральности в биологических реакциях кратко будут рассмотрены две реакции.

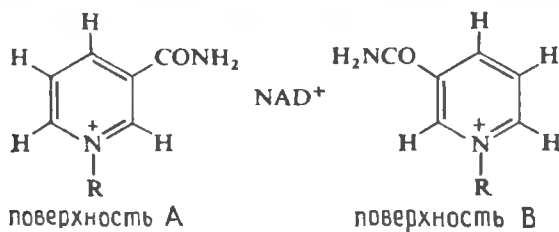
Прохиральность в NAD^+ -зависимых реакциях окисления — восстановления*. Биологические реакции окисления — восстановления, в которых NAD^+ действует как акцептор, а NADH —

* Последующее обсуждение будет касаться NAD^+ и NADH . Точно такие же рассуждения применимы к NADP^+ и NADPH (разд. 19.3).

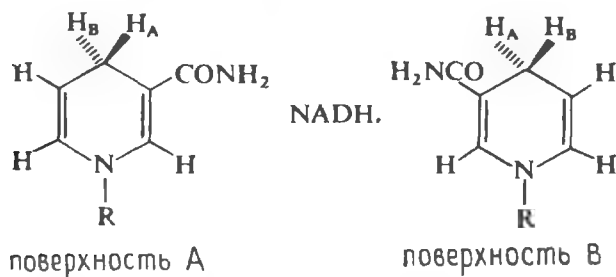
как донор протонов, можно представить следующим уравнением:



Ароматическое (пиридиновое) кольцо NAD^+ имеет две поверхности (обозначенные на схеме А и В), относящиеся друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению:

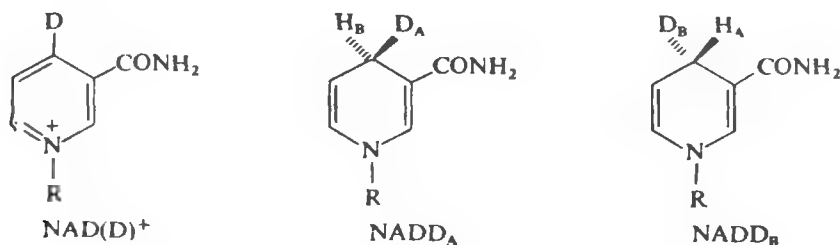


Передача гидрид-иона происходит с любой стороны цикла, и образующаяся в положении 4 группа CH_2 является прохиральным центром; NADH также имеет две стороны восстановленного пиридинового цикла с отношением друг к другу как предмет к своему зеркальному изображению:



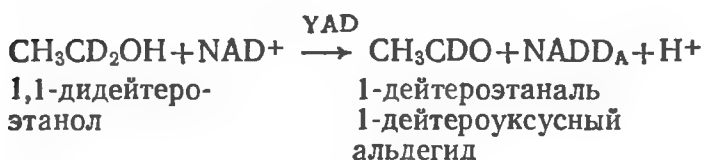
Установлено, что NAD^+ -связанные ферменты обычно специфичны по отношению к одной или другой поверхности пиридинового цикла. Так, алкогольдегидрогеназа дрожжей реагирует с этанолом, меченным дейтерием, в присутствии NAD^+ с образованием дейтероуксусного альдегида и стереоспецифически меченого NADH , в котором водородный атом с А-поверхности NADH заместился на дейтерий. Сокращенное обозначение

этих дейтерированных коферментов и их абсолютная структура приведены ниже:

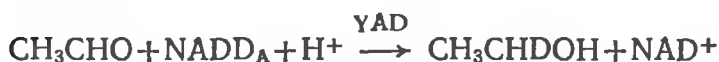


(в структурных формулах D — дейтерий)

Реакцию алкогольдегидрогеназы дрожжей (YAD) можно изобразить следующим образом:



Как и все катализаторы, алкогольдегидрогеназа ускоряет обратную реакцию, и если при этом для восстановления немеченого уксусного альдегида используется NADD_A из предыдущей реакции, то дейтерий переносится от кофермента к субстрату:

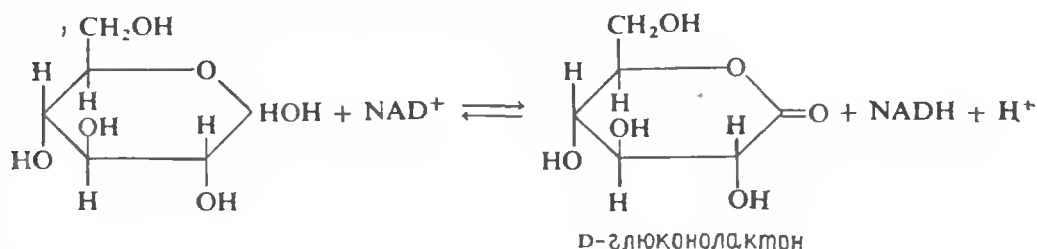


Заметим, что NAD^+ , образующийся при этой реакции, не загрязняется NAD(D)^+ . Следует также обратить внимание на то, что получающийся 1-дейтероэтанол имеет хиральный центр (поскольку водород и дейтерий не идентичны), в результате этой реакции образуется исключительно *S*-(—)-энантиомер. Восстановление 1-дейтероуксусного альдегида CH_3CDO , с помощью NADH и алкогольдегидрогеназы дрожжей должно приводить к образованию одного энантиомерного продукта. Добавление дейтеробензальдегида во время ферментативной реакции дрожжей дает стереоспецифический продукт (*R*)- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHDOH}$.

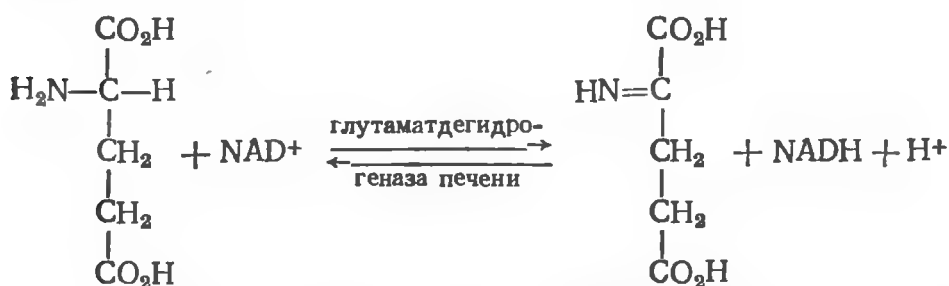
Существуют некоторые другие ферменты, также использующие для переноса и отщепления протона А-поверхность NAD^+ и NADH . К ним относятся алкогольдегидрогеназа лошадиной печени, также катализирующая взаимопревращение этанол — ацетальдегид, и лактатдегидрогеназа, которая катализирует обратимое окисление L-молочной кислоты в пировиноградную.

Другая группа ферментов использует В-поверхность кофермента, например D-глюкозодегидрогеназа бычьей печени, кото-

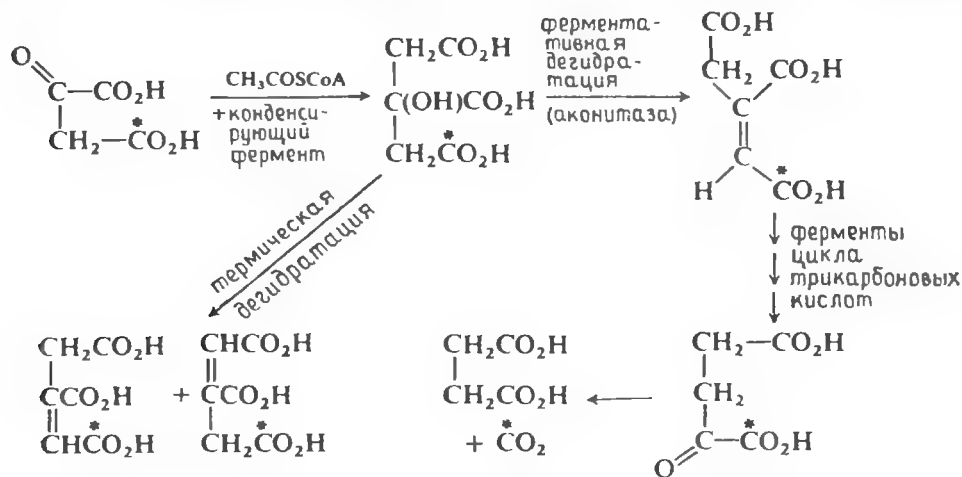
рая катализирует следующую реакцию:



Восстановление D-глюконолактона с помощью NADDA и фермента бычьей печени дает исключительно немеченую D-глюкозу и NAD(D)⁺. Также L-глутаматдегидрогеназа печени катализирует окисление L-глутаминовой кислоты в соответствующую иминокислоту (далее гидролизуемую до 2-оксоглутаровой кислоты), используя для присоединения иона водорода В-поверхность NAD⁺:

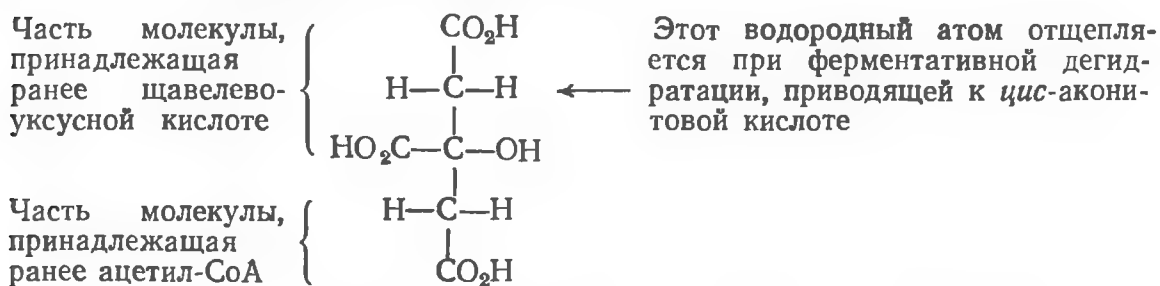


Прохиральность в цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2). При исследовании превращений в цикле трикарбоновых кислот с помощью радиоактивных изотопов было обнаружено на первый взгляд неожиданное распределение метки в образце. Использовалась меченная ^{14}C щавелевоуксусная кислота (см. схему ниже), которая с помощью соответствующего фермента превращалась в меченую лимонную кислоту, и далее последовательно осуществлялись все стадии цикла трикарбоновых кислот. При этом установили, что в результате декарбоксили-



рования радиоактивной 2-оксоглутаровой кислоты происходит потеря всей метки ^{14}C , т. е. весь меченый углерод переходит в диоксид углерода. В то же время можно считать, что, поскольку молекула лимонной кислоты имеет плоскость симметрии, дегидратация с образованием двойной связи должна проходить равновероятно из любой группы — $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (как это, несомненно, имеет место при термической дегидратации). При этом должна получаться смесь молекул *цис*-аконитовых кислот, меченных ^{14}C по любой из двух крайних карбоксильных групп. Превращение такой смеси в цикле трикарбоновых кислот на стадии декарбоксилирования 2-оксоглутаровой кислоты должно дать как $^{14}\text{CO}_2$ и немеченую янтарную кислоту, так и $^{12}\text{CO}_2$ и меченую ^{14}C янтарную кислоту, т. е. привести к потере половины метки, введенной в исходную щавелевоуксусную кислоту.

Можно видеть, однако, что лимонная кислота является прохиральной молекулой, которую для удобства можно изобразить следующим образом: $\text{C}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})_2(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, где хорошо видны все заместители у центрального атома углерода. При адсорбции молекул лимонной кислоты на ферменте (аконитаза) происходит дифференциация между двумя химически эквивалентными группами $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, в результате чего дегидратация будет осуществляться исключительно в одном направлении. Следует отметить, что группы $-\text{CH}_2$ также являются прохиральными центрами и образование *цис*-аконитовой кислоты из лимонной под действием аконитазы будет осуществляться со специфическим отщеплением одного из двух водородных атомов соответствующей метиленовой группы. На приведенной ниже проекции Фишера показано происхождение и дальнейшая судьба всех атомов лимонной кислоты:



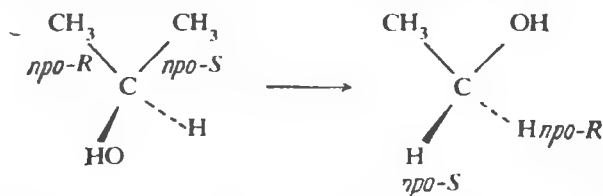
Известно немало других случаев прохиральности в биологических реакциях. Все они могут быть объяснены с помощью простых схем, приведенных выше.

21.2. Обозначение прохиральности

Открытие явления энантиомерии привело к необходимости систематического обозначения абсолютной конфигурации энантиомеров хиральных молекул (*R/S*-система). Аналогично способ-

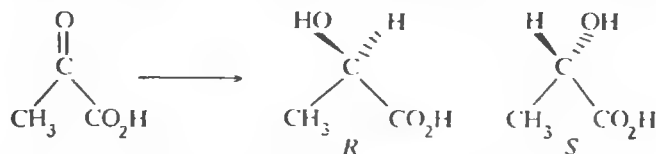
ность ферментов и других хиральных реагентов различать альтернативные реакционные центры в прохиральных молекулах требует введения систематического метода, с помощью которого можно различить эти характерные особенности прохиральных молекул. В ахиральном окружении прохиральные молекулы становятся идентичными. Прохиральность в молекуле может появляться двумя путями, для каждого из которых необходима своя номенклатура.

Прохиральность sp^3 -гибридизованных центров встречается в соединениях, содержащих углеродный атом с замещением типа CA_2XY , в котором превращение одной из групп A в Z дает новый хиральный центр (например, глицерин $\rightarrow$ (R)-глицеро-1-фосфат, разд. 21.1). Можно различить две идентичные группы A , произвольно назначив одну из них более старшей группой, чем другая, после чего, используя правила Кана — Ингольда — Прелога (разд. 12.3), определить «конфигурацию» прохирального центра. Та группа, которая (при условии ее большего старшинства) дает воображаемую R -хиральность, обозначается «*про- R* ». Другая группа, если ее назначить старшей из двух одинаковых заместителей, должна дать воображаемую S -хиральность («*про- S* »). На схемах, приведенных ниже, показано обозначение прохиральности по отношению к метильным группам пропан-2-ола и к водородным атомам этанола:



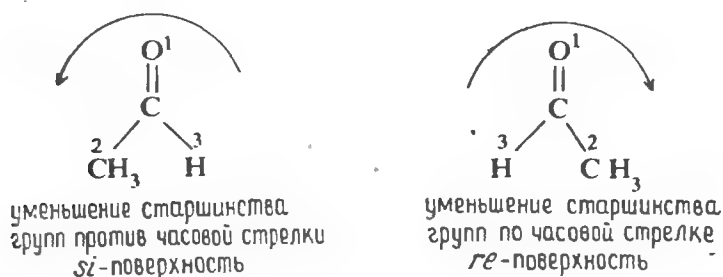
Следует отметить, что если *про- R* -группа такой прохиральной молекулы подвергается химическому превращению с образованием нового хирального центра, то нельзя считать, что конфигурация этого центра также автоматически будет R .

Прохиральность sp^2 -гибридизованных центров встречается в ненасыщенных молекулах, которые могут давать ряд хиральных центров при реакциях, превращающих гибридизацию атома из sp^2 в sp^3 . Пример такого процесса — ферментативно катализируемое восстановление пировиноградной кислоты:

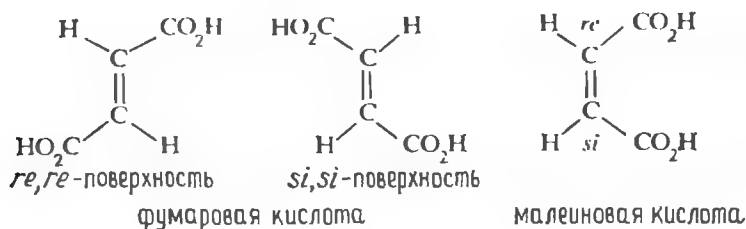


Восстановление пировиноградной кислоты с помощью $FADH_2$ (разд. 19.3) и D-лактатдегидрогеназы из *E. coli* дает R -молочную кислоту, в то время как восстановление с мышеч-

ной лактатдегидрогеназой и NADH дает *S*-молочную кислоту. В этих и аналогичных процессах новый хиральный центр возникает в результате образования связи с частицей (в приведенном примере — H^-), вступающей с одной из двух сторон sp^2 -гибридизованного центра. Именно эти две поверхности надо различить. Используя правила Кана — Ингольда — Прелога точно так, как это делалось в случае хирального центра, определяют последовательность старшинства атомов или групп, связанных с sp^2 -гибридизованным центром. Для одной поверхности молекулы старшинство групп уменьшается по часовой стрелке (она обозначается префиксом *re*), другая поверхность с расположением групп против часовой стрелки обозначается префиксом *si*. На примере восстановления пировиноградной кислоты можно видеть, что подход гидрид-иона с *re*-поверхности карбонильной группы дает *S*-молочную кислоту.

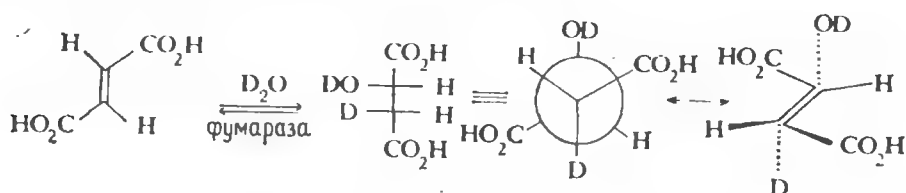


Если в ферментативную реакцию включаются группы $\text{C}=\text{C}$, то необходимо рассматривать прохиральность на обоих концах двойной связи. Так, фумаровая кислота имеет одну поверхность с *re, re*-, а другую — с *si, si*-прохиральностью. Малеиновая кислота имеет *re, si*-прохиральность для обеих поверхностей. Гидратация фумаровой кислоты в цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2) приводит к образованию *S*-яблочной кислоты, ферментативное присоединение D_2O дает продукт с *R*-конфигура-



цией группы CHD . Из приведенных ниже проекций Ньюмена можно видеть, что гидратация фумаровой кислоты включает *анти*-присоединение D_2O (также, следовательно, и H_2O). При этом гидроксильная группа присоединяется с *si*-, а водород —

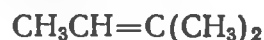
с *re*-поверхности прохирального центра:



Хотя *анти*-стереохимия общей реакции присоединения согласуется с наблюдаемой для большинства неферментативных процессов электрофильного присоединения к алкенам (разд. 14.3), нельзя делать надежное заключение о детальном механизме реакции только на этом основании, поскольку всегда существует возможность ступенчатого осуществления ферментативного процесса с образованием промежуточных частиц, ковалентно связанных с ферментом.

Задачи

1. Какие из приведенных ниже молекул имеют прохиральные центры? В каждом случае отметьте прохиральный центр звездочкой.



2. Обозначьте прохиральность атомов H_A и H_B в NADH (разд. 21.1) и поверхностей A и B NAD⁺ в положении 4 пиридинового кольца.
3. В цикле трикарбоновых кислот (разд. 16.2) *цис*-аконитовая кислота при гидратации образует изолимонную. Является ли суммарное присоединение воды *син*- или *анти*-процессом?

Некоторые физиологически активные соединения

Живые организмы выделяют огромное количество органических соединений, которые более века привлекают внимание химиков-органиков. Некоторые из этих соединений являются небольшими молекулами (сахара, гидроксикислоты), тогда как другие представляют собой очень большие частицы (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты). Соединения и той и другой группы характерны для всех живых систем. Между этими крайними случаями находятся вещества, молекулы которых имеют средний размер и степень сложности. Некоторые из них обладают сильным физиологическим действием, например витамины. Довольно часто соединения такого типа являются основой для исследований, нацеленных на получение лекарственных препаратов; в этих препаратах необходимое физиологическое действие, которым обладает природное соединение, проявляется с большей силой и специфичностью за счет синтетических соединений родственного строения. Такого рода исследования базируются на том факте, что физиологическая активность соединения однозначно связана с его молекулярной структурой. Сравнение взаимосвязи структура — активность внутри больших групп органических соединений позволяет постепенно познать молекулярную топографию некоторых рецепторных центров в живых тканях, которые взаимодействуют и с природными соединениями, и с их синтетическими аналогами.

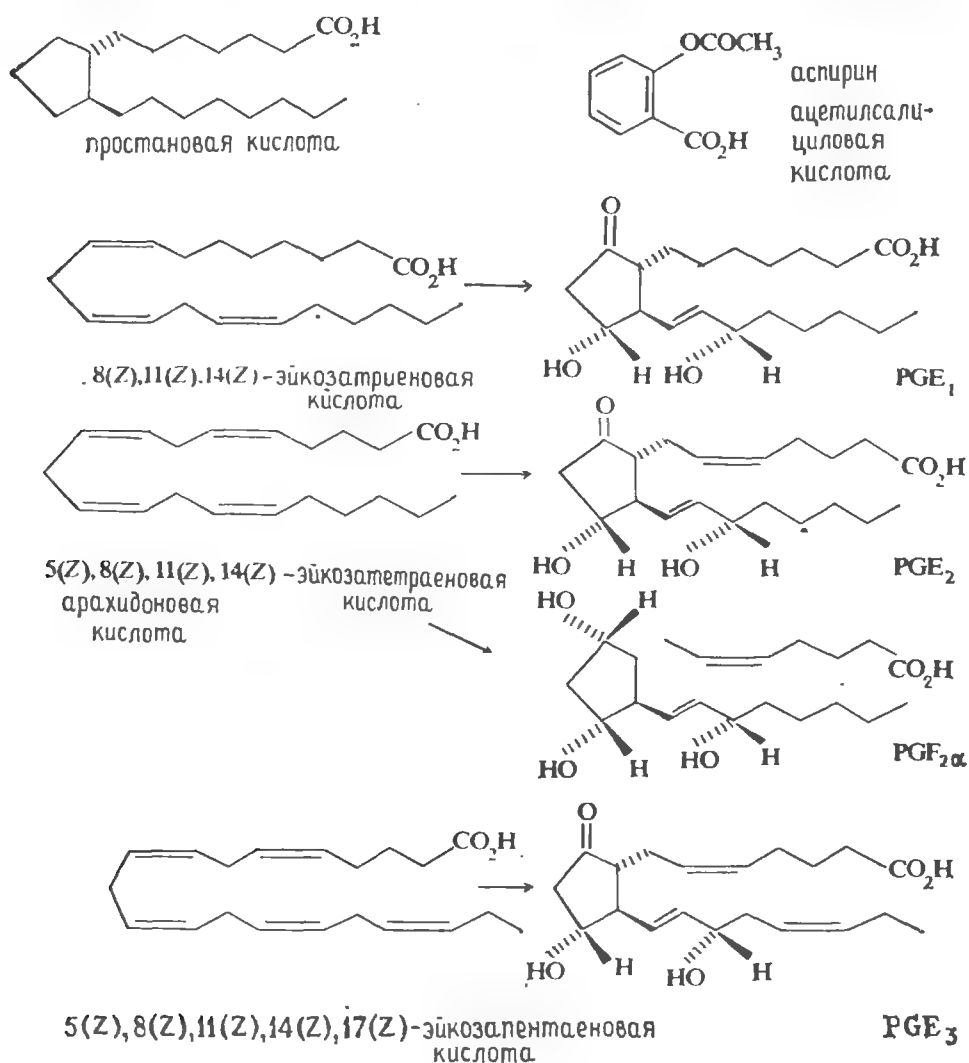
В данной главе будут описаны четыре группы физиологически активных соединений со строением средней сложности. Эти вещества послужили мощным стимулом развития фармацевтических исследований, хотя механизм их действия на молекулярном уровне и не всегда установлен. Кратко будут изложены также пути природного синтеза этих соединений. Несмотря на то что в некоторых случаях вещества имеют довольно сложную структуру, тем не менее на основании знания химии простых функциональных групп можно предсказать многие химические свойства физиологически активного соединения.

Так, окисление первичной или вторичной спиртовой функции, этерификация карбоксильных групп осуществляются, вероятно, обычным образом, как бы ни было сложно молекулярное окружение этой функциональной группы.

22.1. Эйкозаноиды

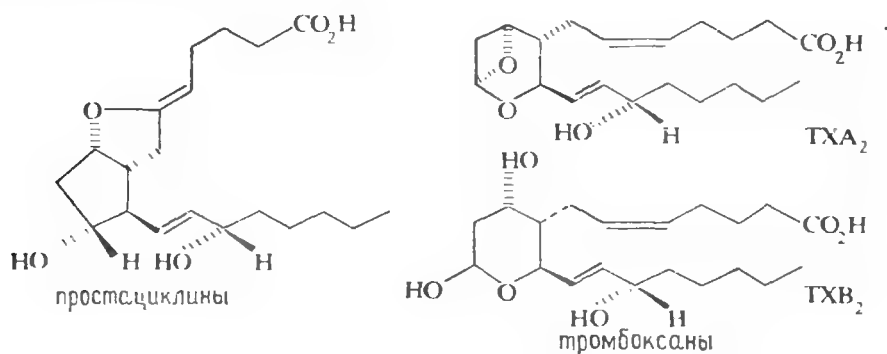
Эйкозаноиды — группа широко распространенных липидов, которые формально могут быть образованы от алифатической карбоновой кислоты C_{20} с прямой цепью — эйкозановой кислоты $CH_3(CH_2)_{18}CO_2H$. Истинными биологическими предшественниками этих соединений являются полиненасыщенные кислоты C_{20} .

Простагландины — производные простановой кислоты — впервые были выделены из спермы. Они обладают весьма широким спектром биологического действия, включая стимуляцию гладкой мускулатуры, расширение и сужение артерий с последующим влиянием на кровяное давление, торможение секреции желудка и стимуляцию родовой деятельности. Они также вовлекаются в воспалительные процессы. Полагают, что анальгезирующее действие аспирина связано со способностью тормозить простагландиновый синтез. Индивидуальные соединения этой группы эйкозаноидов называют с помощью букв, которые обо-

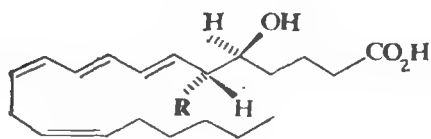


значают структуру (PG — простагландин), функциональные группы и степень ненасыщенности различных молекул. На схеме приведены четыре примера простагландинов, а также кислоты C_{20} , являющиеся их биологическими предшественниками. Отметим, что эти кислоты представляют собой полиненасыщенные соединения, где все двойные связи имеют *Z*-стереохимию.

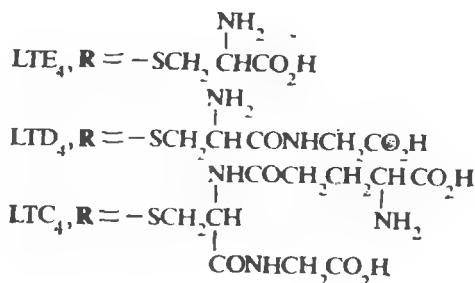
Простациклины и тромбоксаны структурно связаны с простагландинами, хотя в тромбоксанах непрерывная C_{20} -цепь простагландинового скелета разорвана за счет внедрения кислородного атома. Эти два типа соединений обладают физиологическими свойствами, дополняющими друг друга; простациклины задерживают образование тромбов, вызывая расширение кровеносных сосудов, в то время как тромбоксаны оказывают прямо противоположное действие.



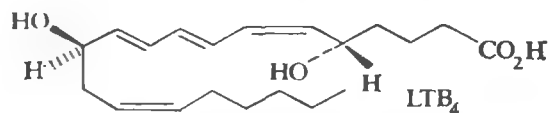
Лейкотриены — еще одна группа эйкозаноидов с ярко выраженной физиологической активностью — также являются производными арахидоновой кислоты. Смесь трех родственных соединений (LTC_4 , LTD_4 и LTE_4) образует так называемое «вещество, медленно вызывающее анафилаксию» — очень мощный фактор, способствующий сокращению гладкой мускулатуры и повышению проницаемости сосудов, обуславливающий тяжелую аллергическую реакцию. Все эти соединения имеют небольшой пептидный фрагмент, связанный с цепью C_{20} через атом серы цистеина. В случае LTC_4 этим пептидом является глутатион.



лейкотриены



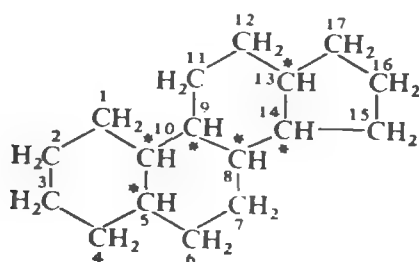
Родственный простой эйкозаноид (LTB_4) обуславливает привлечение белых кровяных клеток к месту воспалительного процесса.



Вследствие того что указанные эйкозаноиды были лишь недавно идентифицированы, подобные синтетические препараты пока не используются. Однако в этой области ведутся интенсивные научные исследования.

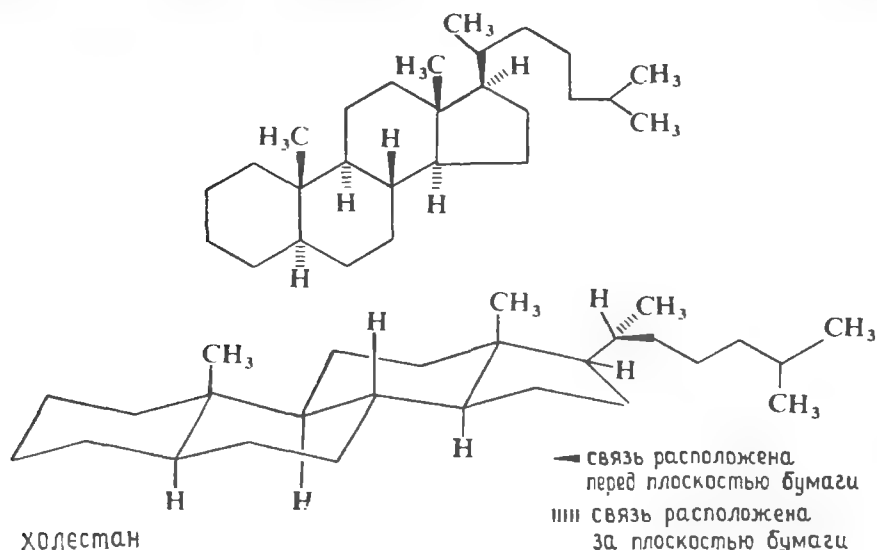
22.2. Стероиды

Стероиды — группа полициклических алифатических соединений, производных насыщенных тетрациклических систем. Эта структура сама по себе имеет шесть хиральных центров, введе-

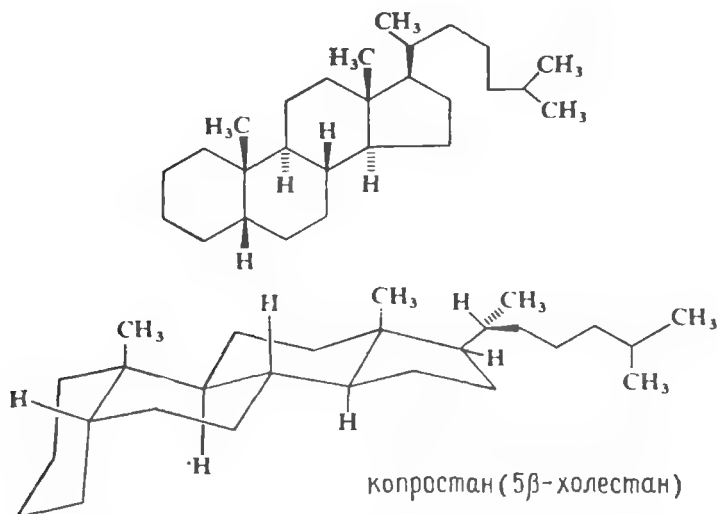


* = хиральный центр

ние заместителей увеличивает возможности стереоизомерии. Диастереомерные углеводороды холестеран и копрастан с общей формулой $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ иллюстрируют абсолютную конфигурацию стероидов, встречающихся в природе. Эти углеводороды имеют



8 хиральных центров и представляют два из 256 (2^8) возможных стереоизомеров. Следует отметить, что все шестичленные кольца имеют креслообразную форму, эпимеризация одного из хиральных центров ведет к значительным изменениям в молекулярной структуре.

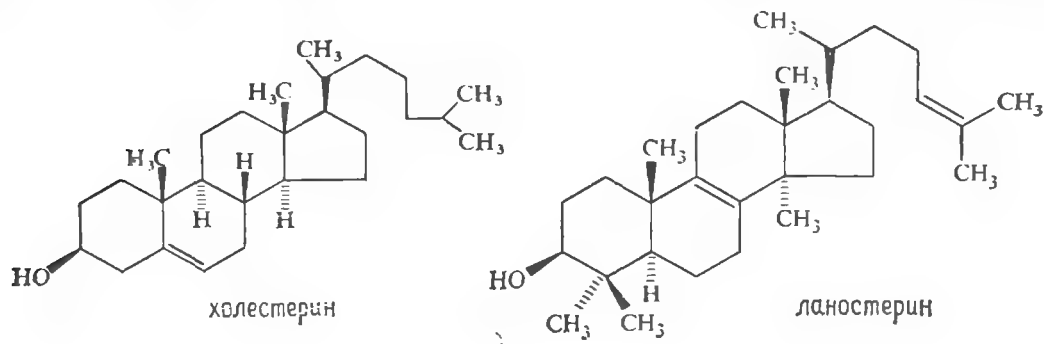


Стероиды имеют различные поверхности полициклического скелета. Поверхность, перед которой располагаются метильные заместители холестерина, обозначается буквой β.

Поскольку в молекулах стероидов шестичленные кольца находятся в конденсированной форме, инверсия креслообразных конформаций, как это происходит с простыми циклогексановыми производными, в случае стероидов невозможна. В молекулах этих соединений четыре конденсированных цикла образуют жесткую каркасную структуру.

В данном разделе будет дан краткий обзор наиболее важных природных стероидов.

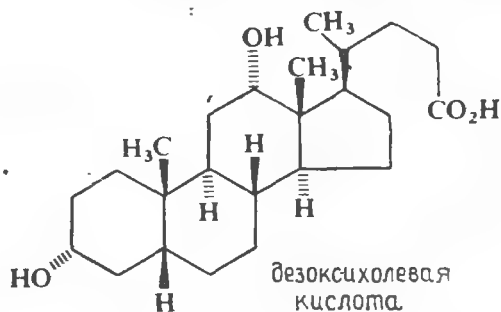
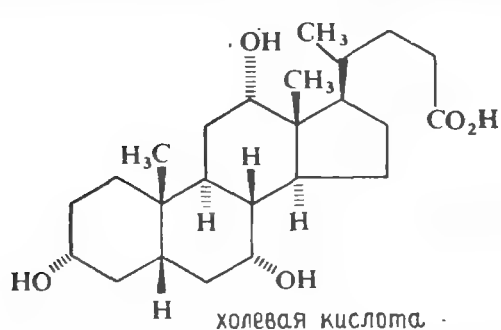
Холестерин (холестерол) — наиболее важный из физиологически активных стероидов, синтезируется в печени из уксусной кислоты через мевалоновую кислоту (гл. 12) и сквален (разд. 3.3.4). Присутствует во всех тканях, особенно много в мозговой. Хотя его точная роль в биологических процессах не установле-



на, известно, что он является предшественником всех других физиологически активных стероидов, образующихся в организме.

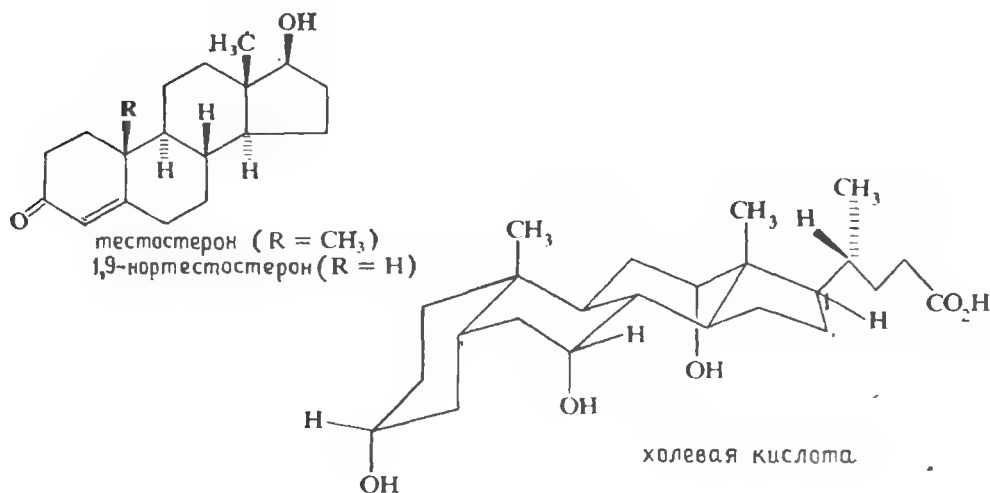
Ланостерин (ланостерол) — стероидный компонент воска шерсти, промежуточное соединение при биосинтезе холестерина.

Желчные кислоты — стероидные карбоновые кислоты, присутствующие в желчи в форме амидов, образующихся при соединении карбоксильной и аминной групп глицина $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ или таурина $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ (природная аминосульфокислота). Холевая и дезоксихолевая кислоты — наиболее важные желчные кислоты, встречающиеся в организме человека. Эти



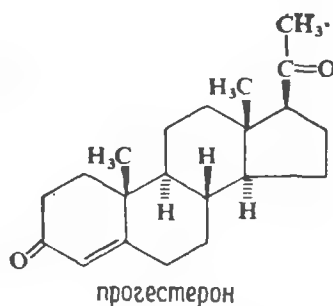
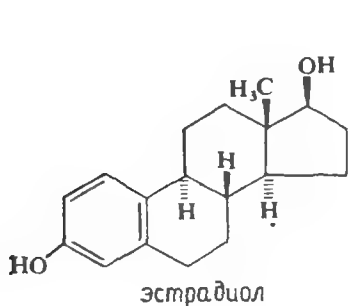
соединения способствуют процессу переваривания пищи за счет эмульгирования жиров в кишечнике, иными словами, они являются поверхностно-активными веществами. Из структурной формулы молекулы холевой кислоты, приведенной ниже, видно, что все гидроксильные группы располагаются перед α -поверхностью стероидного скелета молекулы, делая ее гидрофильной, в то время как β -поверхность содержит исключительно углеводородные группы и является гидрофобной.

Половые гормоны вырабатываются в яичниках и семенниках, они ответственны за развитие и функционирование половой системы. Главным андрогеном (мужской половой гормон чело-

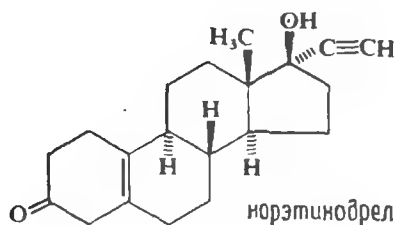
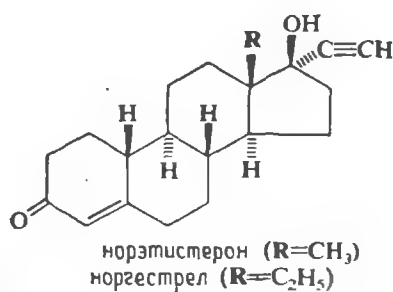
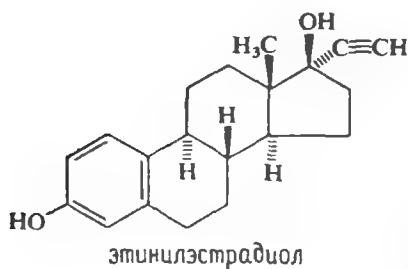


века) является тестостерон, который в дополнение к своему действию на половую систему обладает значительным анаболическим (тканеобразующим) эффектом, обуславливая характерную мужскую мускулатуру. Лекарственные препараты, имеющие структуру, аналогичную тестостерону, находят терапевтическое применение и используются некоторыми группами атлетов (толкатели ядра, тяжелоатлеты, культуристы) для наращивания мышечной массы. Применяемый для этой цели 19-нортестостерон также подавляет продуцирование спермы у мужчин и поэтому потенциально может оказаться мужским контрацептивным лекарственным препаратом.

Женская половая система контролируется двумя типами гормонов:



Эстрогены контролируют циклические изменения в матке, в то время как прогестогены (гестогены) способствуют наступлению и сохранению беременности после зачатия. Эстрадиол, главный эстроген, выделяется яичниками во время развития и выхода яйцеклетки, он подготавливает слизистую матки для внедрения

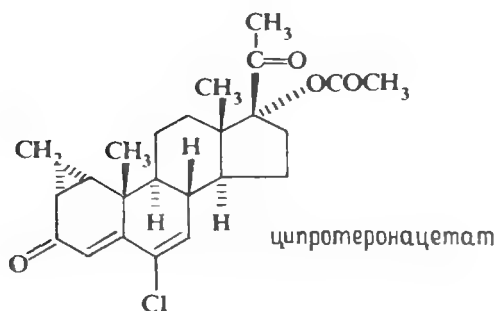


Четыре оральных контрацептива. Отметим большое сходство этих структур со структурами половых гормонов.

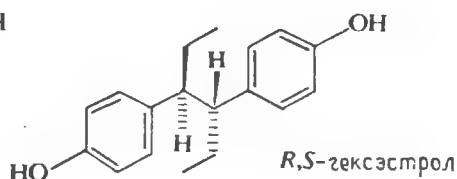
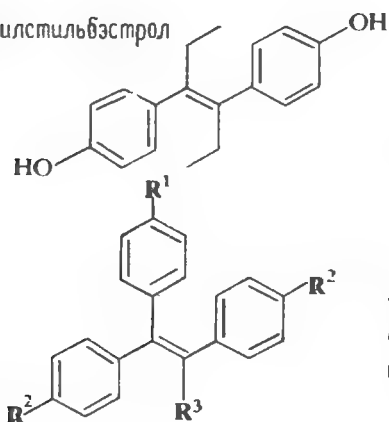
оплодотворенного яйца. Если зачатие не наступает, то выделение эстрадиола ослабевает и слизистая оболочка матки отторгается (менструация). Развитие и выход другой яйцеклетки сопровождается дальнейшим выделением эстрадиола. Если оплодотворение наступает, то в желтом теле яичника, а позднее и в плаценте образуется и сохраняет беременность главный прогестоген — прогестерон. Многие соединения, испытанные и используемые как оральные контрацептивы, имеют структуру, близкую к эстрадиолу и прогестерону.

Ципротеронацетат представляет собой лекарственный препарат стероидного строения, обладающий антиандрогенным действием.

Помимо стероидных аналогов ярко выраженную активность проявляют некоторые простые молекулы, которые могут принимать форму стероидов. Диэтилстильбэстрол и его дигидропроизводное гексэстрол обладают эстрогенным действием. «Стероидная» форма этих молекул, показанная на приведенной ниже схеме, заслуживает особого внимания еще и потому, что активностью обладает исключительно *мезо*-изомер гексэстрола (ср. эстрадиол). Некоторые производные трифенилэтилена также проявляют подобную активность. Хлоротрианизен обладает эстрогенной активностью, в то время как кломифен и тамоксифен — антиэстрогенной. Благодаря этим свойствам они используются как противоопухолевые терапевтические препараты.



диэтилстильбэстрол

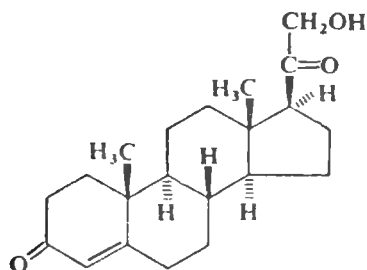


хлоротрианизен ($R^1=R^2=OCH_3$, $R^3=Cl$)

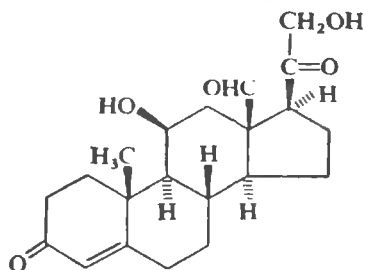
кломифен ($R^1=OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$, $R^2=H$, $R^3=Cl$)

тамоксифен ($R^1=OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $R^2=H$, $R^3=C_2H_5$)

Гормоны коры надпочечников. Ряд стероидных гормонов, выделяемых корой надпочечников, обладает очень сильным физиологическим действием. Различают минералокортикоиды (например, дезоксикортикостерон, альдостерон), которые контролируют концентрацию ионов натрия и калия в тканях, и глюкокортикоиды [например, кортизол (гидрокортизон)], которые стимулируют расщепление гликогена в печени и обладают противовоспалительным действием.

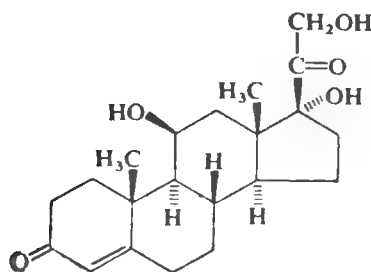
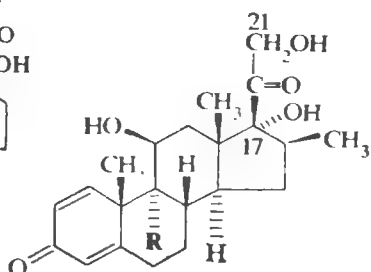


дезоксикортикостерон



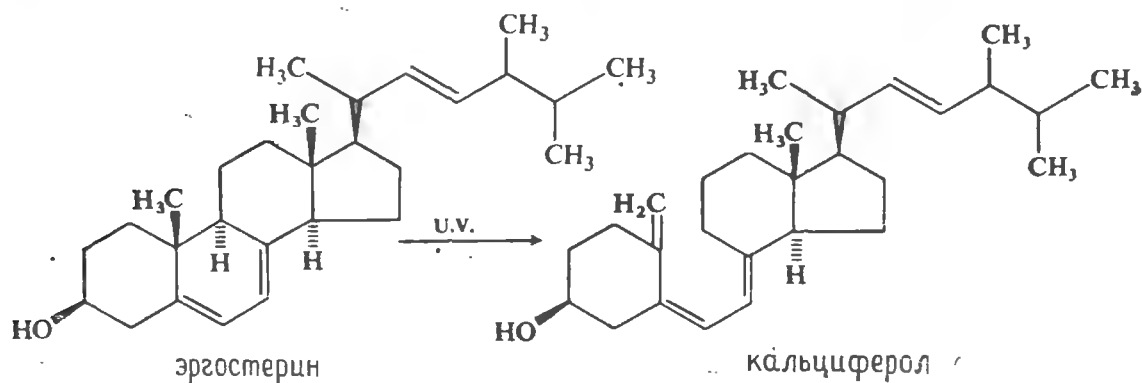
альдостерон

Беклометазон и бетаметазон являются синтетическими глюкокортикоидными стероидами; они применяются в виде ацильных производных (например, в виде эфиров пропионовой кислоты).

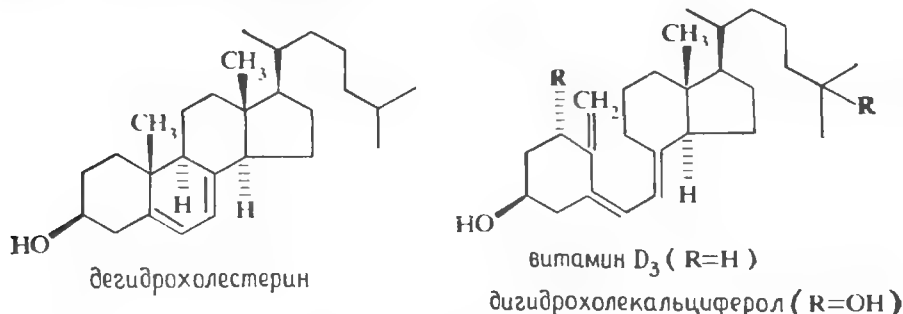
гидрокортизон
(кортизол)беклометазон ($R=Cl$)
бетаметазон ($R=F$)

лоты гидроксильных групп в положении 17 и 21) и используются в качестве противовоспалительных средств.

Кальциферол (витамин D_2) — важный фактор питания, необходимый для правильного развития костей. Рахит — болезнь,



вызываемая недостатком этого витамина в пище. Витамин D₂ сам по себе не является стероидом, он образуется при действии солнечного или ультрафиолетового света на эргостерин, основной стероид дрожжей. Дегидрохолестерин при облучении ультрафиолетовым светом аналогичным путем образует холекальциферол (витамин D₃), который также обладает противорахитным действием. Установлено, что в организме он превращается в дигидроксипроизводное, которое является физиологически активным соединением.



Несмотря на сложность структур описанных соединений, их химические свойства — это преимущественно свойства простых алифатических соединений. Так, холевые кислоты образуют сложные эфиры как по карбоксильной группе, так и по спиртовой гидроксильной группе, они подвергаются окислению, давая в качестве конечных продуктов трикетоны (через стадии образования моно- и дикетонов). Эстрадиол обладает свойствами фенола и вторичного спирта, в то время как прогестерон дает реакции, ожидаемые для простого кетона и α,β -ненасыщенного кетона (гл. 16). Холестерин ведет себя как алкен и вторичный спирт. Биологический интерес к стероидам сосредоточен на установлении взаимосвязи между структурой и физиологической активностью, а также на выяснении возможных путей синтеза этих соединений в организме. С точки зрения химии стероиды также имеют большое значение и не только сами по себе, но и из-за очень важных стереохимических закономерностей их химических реакций, которые являются в основном следствием жесткости скелета молекулы, образованного конденсированными циклами.

22.3. Алкалоиды опия

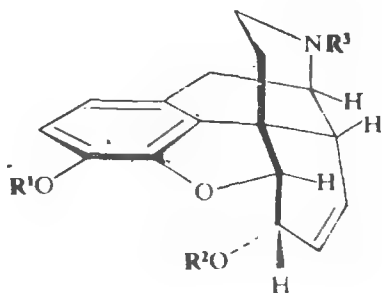
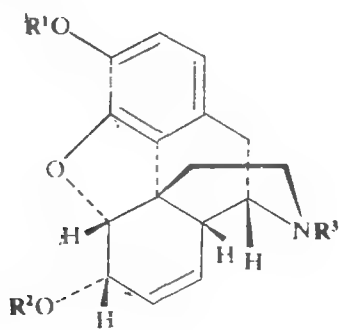
Наркотические и анальгезирующие свойства опия — высушенного сока снотворного мака — были известны более 6000 лет, и именно из мака в 1803 г. был впервые выделен главный алкалоид* опия — морфин. Сухой опий состоит на 10% из мор-

* Алкалоиды — широкий класс сложных содержащих азот органических соединений растительного происхождения.

фина; кроме того, в меньших количествах в опиоиды присутствуют другие алкалоиды: кодеин, тебаин и папаверин. После изобретения игл для подкожного введения препаратов морфин стали широко использовать для облегчения сильных болей, поскольку он дает эффект обезболивания без потери сознания. Однако кроме обезболивающего эффекта, наступающего в результате блокирования нервных импульсов в спинном мозге, морфин воздействует на различные участки мозга, приводя к сложным формам психической деятельности, включая сонливость, помутнение сознания, изменчивость настроения, которое может включать эйфорию (чувство физического и психического комфорта и благополучия), а иногда — дисфорию (чувство тревоги и страха). Смерть наступает от передозировки, а также рефлекторного кашля (угнетение дыхания). Нередки тошнота и рвота. Постепенное привыкание к препарату приводит к необходимости применения все возрастающих доз; наркомания наступает в результате физической и физиологической зависимости от морфина (отказ от наркотика вызывает судороги, рвоту, мышечные спазмы и дистрофию).

Героин, диацетилпроизводное морфина, — более сильный анальгетик, но вызывает и большее привыкание, чем морфин, поскольку проникает в мозг намного быстрее, где гидролизует-ся до морфина.

Кодеин представляет собой монометилпроизводное морфина; его обезболивающее действие приблизительно в 10 раз меньше, чем у морфина, но зато намного медленнее наступает привыкание к лекарству. Кодеин применяется в комбинации с аспирином.



морфин ($R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_3$)

кодеин ($R^1 = R^3 = CH_3, R^2 = H$)

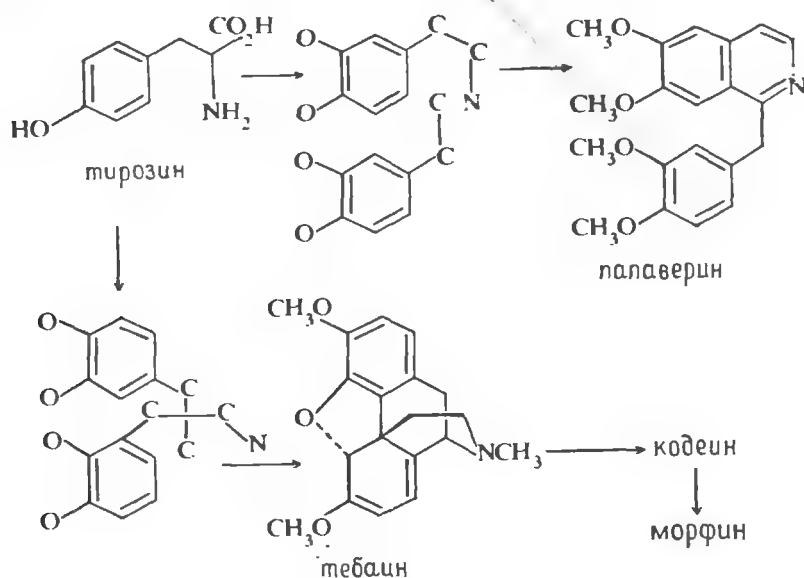
героин ($R^1 = R^2 = CH_3CO, R^3 = CH_3$)

налорфин ($R^1 = R^2 = H, R^3 = CH_2CH=CH$)

фолкодеин ($R^1 = \overline{O}NCH_2CH, R^2 = H, R^3 = CH_3$) ..

Биосинтез морфина. Исследование с помощью метода меченых атомов позволило установить, что морфин и другие алка-

лоиды опия образуются из тирозина в соответствии со следующей схемой:



Окисление ароматического кольца тирозина дает дигидроксипроизводное, которое затем подвергается модификации. При комбинации этих двух тирозинпроизводных фрагментов получается папаверин (алкалоид, являющийся мышечным релаксантом и не обладающий анальгезирующим действием) и морфин. Тебаин и кодеин образуются как промежуточные соединения в процессе биологического синтеза морфина.

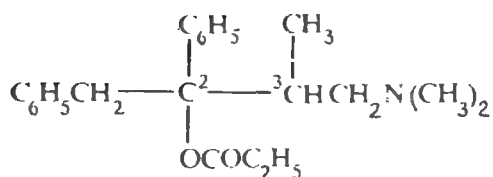
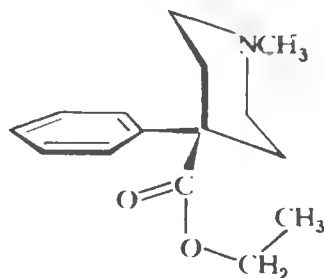
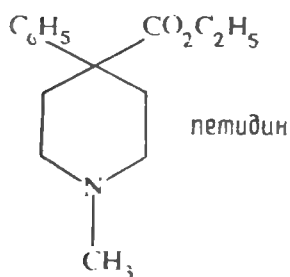
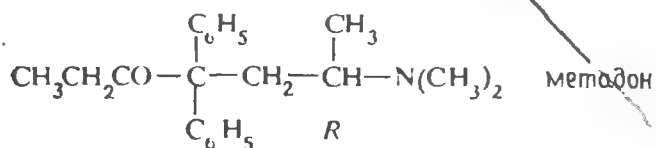
Препараты опия. Предпринимались многочисленные попытки синтеза соединений, структурно подобных морфину, с целью поиска препарата, обладающего анальгезирующим действием, но свободного от наркотического и других нежелательных эффектов. Среди простых структур метадон, петидин (меперидин) и декстропропоксифен обладают анальгезирующим эффектом, но первые два являются наркотиками, а последний обладает неприятным побочным действием. Молекулы этих соединений могут принимать конформации, которые образуют морфиноподобную форму молекулы, показанную ниже на примере петидина. Все синтетические пути основываются на модификации или упрощении структуры морфина. Замещение N-метильной группы морфина на алкильную группу дает налорфин, который является антагонистом морфина, т. е. обращает многие физиологические свойства морфина, а также вызывает дисфорию и иногда галлюцинации. Прием этого препарата вызывает у наркомана симптомы «отказа». Налоксон — неанальгезирующий антагонист морфина, используется при лечении передозировки морфина. Налтрексон — препарат со структурой, сходной с налоксоном, — обладает анальгезирующим действием; кроме того, он является антагонистом морфина. Интересный факт —

в морфиноподобных соединениях аллильная и циклопропилметильная группы проявляют сходные химические свойства.

Упрощение морфиновой структуры приводит к морфинанам и бензоморфанам, производные которых обладают комбинированными свойствами морфина и его антагонистов. Особый интерес в этой группе соединений представляет декстрометорфан, обладающий противокашлевым действием без анальгезирующего эффекта. Конфигурация его молекулы противоположна конфигурации морфина. Левопропоксифен — энантиомер декстропропоксифена — также является неанальгезирующим противокашлевым препаратом. Некоторые из наиболее сильных алкалоидов опия, находящихся в употреблении, являются производными тебаина — алкалоида, содержащегося в опиуме в небольших количествах и лишённого морфиноподобных свойств. Эторфин в 80 000 раз более сильный препарат, чем морфин, и используется только в ветеринарной практике, например для обезболивания крупных диких животных с помощью транквилизирующей стрелы. Антагонист равной силы дипренорфин, с очень сходной структурой, используется для противодействия эффекту эторфина. Родственное соединение бупренорфин применяется для человека, но обладает сложным соотношением доза — эффект. Он в 500 раз более сильный анальгетик, чем морфин, наркотическим действием не обладает, при высоких дозах действует как антагонист морфина. Препарат можно принимать orally, поэтому он находит применение в критических обстоятельствах, например при несчастных случаях на транспорте, когда введение препарата с помощью инъекций оказывается невозможным.

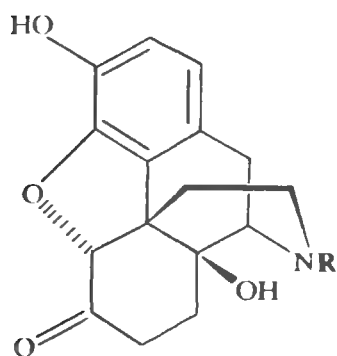
Соотношение структура — активность в случае аналогов морфина имеет несколько явных тенденций. Сложные и изменяющиеся эффекты предполагают, что во взаимодействие включаются различные типы рецепторных центров, каждый из которых обуславливает различную физиологическую реакцию. Анальгезирующая активность, по-видимому, обусловлена наличием структурного фрагмента $C_6H_5-CH_2-CH_2-CH_2-NR_2$, в котором бензильный углеродный атом насыщен. В соединениях со структурой, близкой к морфину, важную роль играет свободная фенольная гидроксильная группа, поскольку ее алкилирование (как в кодеине или фолкодеине) значительно уменьшает анальгезирующую активность. Аллильная или родственные группы у атома азота характерны для антагонистов морфина. Возможна и комбинация факторов всех трех типов, которая приводит к частичному изменению всех характерных свойств, например бупренорфин.

Энкефалины. Сложное и ярко выраженное действие морфина на мозг человека дало импульс к поиску других природных веществ с подобным действием. Описаны два пентапептида



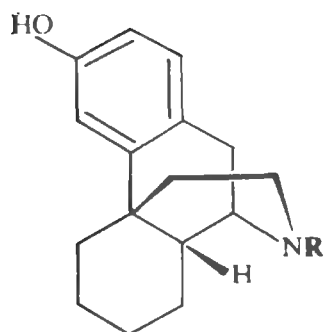
декстропропаксифен (2*S*, 3*R*)

левопропаксифен (2*R*, 3*S*)



налоксон ($\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

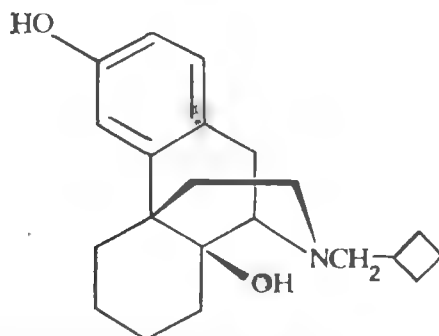
налтрексон ($\text{R}=\text{CH}_2\triangle$)



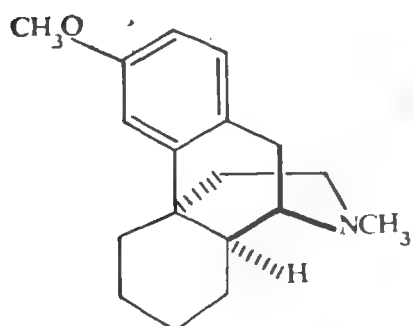
морфины

левофанол ($\text{R}=\text{CH}_3$), снотворное

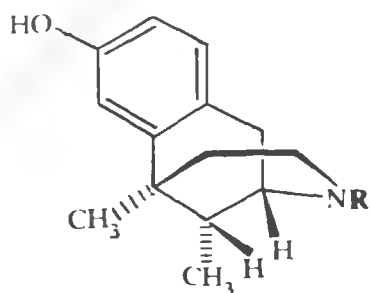
леваллофан ($\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), антагонист морфина



бупренорфанол (потенциально
ненаркотический анальгетик)



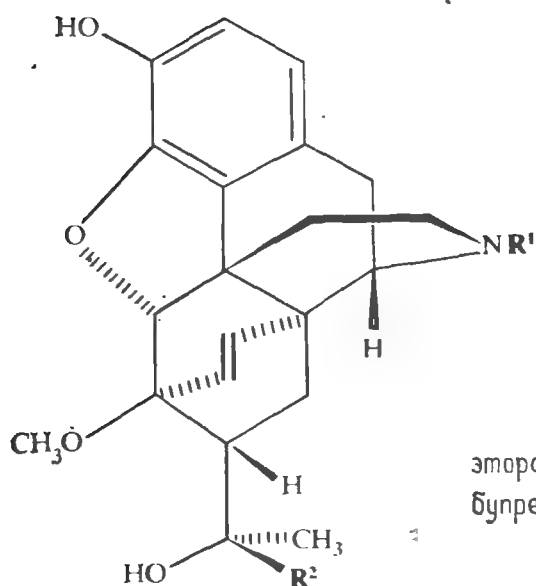
декстрометопан



феназоцин ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), наркотик,
снотворное, анальгетик

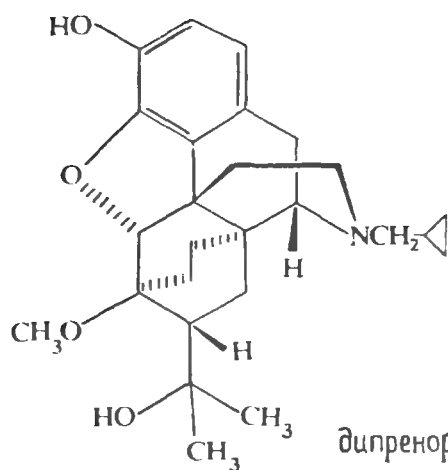
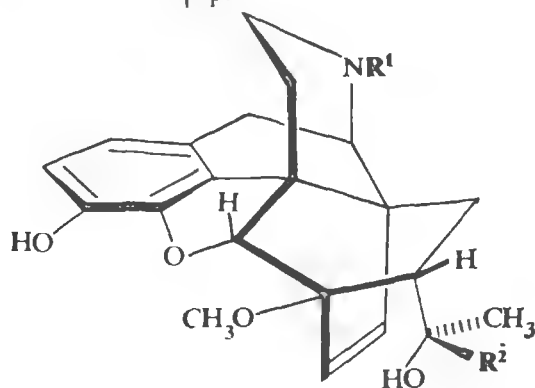
лентазоцин [$R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], анальгетик,
антагонист морфина

циклазоцин ($R = \text{CH}_2-\triangle$), анальгетик, вызывает
состояние дисфории



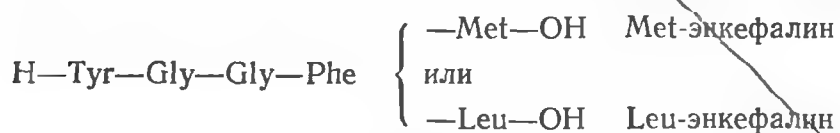
эторфин ($R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

бупренорфин ($R^1 = \text{CH}_2-\triangle, R^2 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)

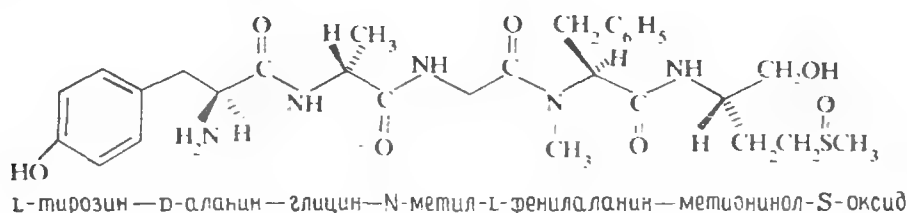


дипренорфин

очень сходной структуры, «энкефалины», которые активно взаимодействуют с рецепторными центрами морфина:



Ряд других более сложных пептидов опия, содержащих энкефалиновый фрагмент в больших полипептидных цепях, также обладает морфиноподобным действием. Полагают, что образование этих полипептидов в организме стимулируется в результате воздействия слабых раздражителей (почесывание или иглоукалывание), однако время жизни этих соединений невелико из-за их быстрого гидролиза. Предпринимались попытки синтеза молекул аналогичной структуры, обладающих большей устойчивостью к гидролизу и, следовательно, более длительным действием. Одно из полученных соединений имеет следующее строение:

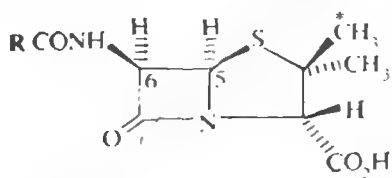


где Met-энкефалин модифицирован за счет замещения одного из глициновых остатков на D-аланин, метилирования аминогруппы фенилаланина и замещения метионина на сульфоксид соответствующего спирта. Испытания показали, что его активность более чем в 20 000 раз превышает активность морфина. Довольно заманчиво было бы считать, что фенольная группа тирозинового фрагмента взаимодействует с теми же рецепторными центрами мозга, что и фенольное кольцо морфина и его аналогов.

22.4. β-Лактамные антибиотики

Случайное открытие противобактериальной активности выделений плесневого гриба (*Penicillium notatum*) составляют часть народной медицины. Выделение активного вещества и установление его структуры положили начало огромной программе исследований противомикробных препаратов. В настоящее время с помощью глубокой ферментации *P. chrysogenum* ежегодно производится сотни тонн пенициллина G (бензилпенициллина) и родственных соединений. От первоначально выделенного продукта, который уже не имеет прежнего значения, природные вещества отличаются строением боковой цепи группы R. В про-

мышленности пенициллин G получают при добавлении фенолуксусной кислоты к ферментативной (культуральной) среде.



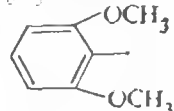
*про S-CH₃-группа.

пенициллин G, R=C₆H₅CH₂

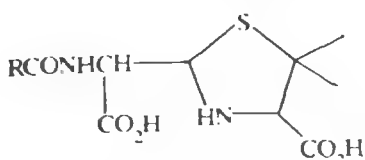
пенициллин V, R=C₆H₅OCH₂

пенициллин H, R=H₂NCH(CH₂)₃CO₂H

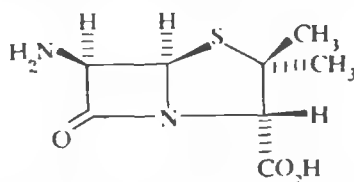
ампициллин, R=C₆H₅CH(NH₂)

метициллин, R= 

Испытание огромного числа производных пенициллина показало, что противомикробная активность определяется четырехчленным β-лактамым циклом, находящимся в сопряжении с соседней карбоксильной группой. Однако β-лактамный цикл довольно легко гидролизуеться под действием химических реагентов, давая пенициллоиновые кислоты, не обладающие антибактериальной активностью. Ферментативный гидролиз дает



пенициллоиновые кислоты

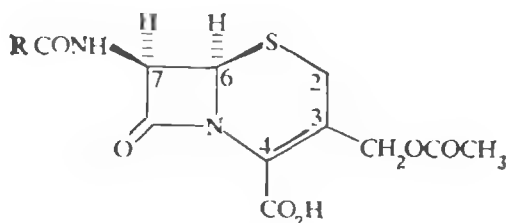


6-аминопенициллановая кислота

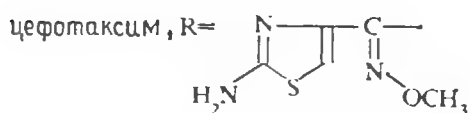
два типа продуктов в зависимости от используемого фермента: β-лактамазы образуют пенициллоиновые кислоты, а ферменты другой группы расщепляют боковую цепь, давая 6-аминопенициллановую кислоту. Это вещество, получающееся непосредственно при ферментации, является исходным соединением для синтеза многих полусинтетических β-лактамных антибиотиков, поскольку свободную аминогруппу теперь можно превратить в различные боковые цепи. Очень немногие виды пенициллинов синтезируются по методу, предложенному для получения пенициллина G (непосредственное прибавление карбоновых кислот к культуральной среде). Еще один пример подобного рода — пенициллин V (феноксиметилпенициллин). Значительная часть из наиболее широко применяемых производных пенициллина является полусинтетическими антибиотиками. Они обладают широким спектром действия и высокой устойчивостью к гидролизу β-лактамного цикла как под действием химических реагентов, так и ферментов. В качестве простого примера можно привести ампициллин. Несмотря на то что он достаточно легко гидролизуеться под действием β-лактамазы, в кислой среде желудка антибиотик устойчив, поэтому его можно принимать как

орально, так и в виде инъекций. Метициллин относительно устойчив к ферментативному гидролизу.

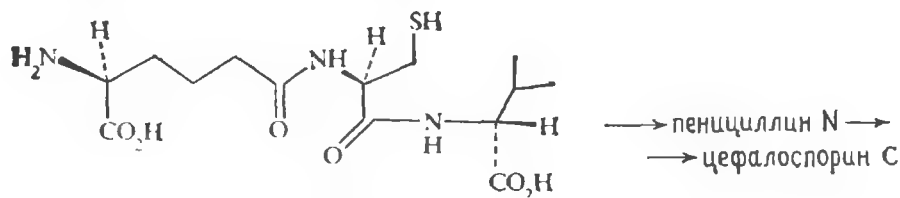
Цефалоспорины — группа антибиотиков, также выделенная из плесневых культур, обладает структурой, близкой к антибиотикам пенициллинового ряда. Как и в случае пенициллинов, дезацилпроизводное (7-аминоцефалоспороновая кислота) служит исходным соединением для получения ряда широко используемых производных (например, цефотаксим). Кроме того, были исследованы соединения с другими модификациями исходной структуры, полученными, например, за счет введения метокси-группы в положение 7 цефалоспориана (или в положение 6 пенициллина). Видоизменение боковых цепей в положении 3 цефалоспориана дало новые серии терапевтических ценных препаратов:



цефалоспорин C, $R = H_2NCH(CH_2)_3CO_2H$



Биосинтез пенициллинов и цефалоспоринов. Биологическим предшественником природных пенициллинов и цефалоспоринов является относительно простой трипептид, образованный L-цистеином, D-валином и менее распространенной аминокислотой — L-2-аминоадипиновой кислотой. Это соединение циклизуется, давая пенициллин N, который перегруппировывается с образованием цефалоспориана C. Заметим, что две метильные



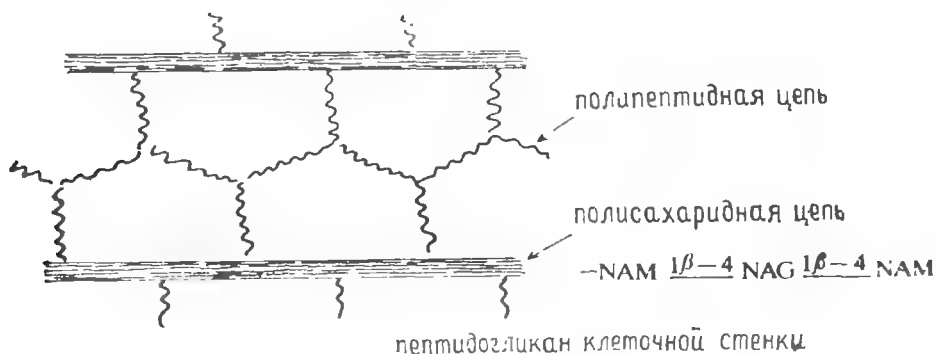
L-2-аминоадипиновая кислота-L-цистеин-D-валин

группы в пенициллинах составляют часть прохиральной системы. Установлено, что в расширенный цикл цефалоспориана

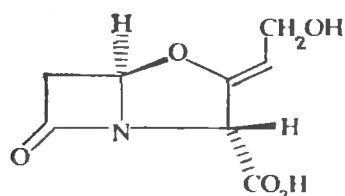
включается *про-S*-метильная группа пенициллина. Дальнейшее образование пенициллина N или цефалоспорины C осуществляется за счет ферментативных превращений так же, как и при получении пенициллина G.

Способ действия β -лактамных антибиотиков. β -Лактамные антибиотики эффективны только против определенного вида болезнетворных микробов, и их активность зависит от способности вторгаться в структуру клеточной стенки. Все одноклеточные организмы обладают механически прочными стенками для того, чтобы выдерживать значительное осмотическое давление, возникающее внутри клетки при высоких концентрациях растворенных веществ. Клетки, не подвергающиеся большому осмотическому давлению, не имеют таких укрепленных стенок (например, красные кровяные клетки) и обычно разрушаются при внесении в воду.

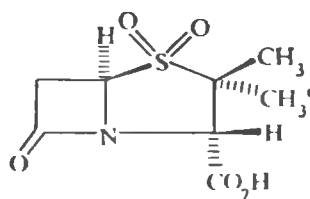
Высокая прочность клеточных стенок грамположительных и грамотрицательных бактерий обеспечивается наличием структурной сетки, состоящей из аминокислот и сахаров (пептидогликан). Полисахаридная цепь образуется из чередующихся фрагментов N-ацетилглюкозамина (NAG) и N-ацетилмурамовой кислоты (NAM) (разд. 17.7), связанных $1\beta-4$ -связью. Между собой полисахаридные цепи соединяются с помощью разветвленной полипептидной цепи, прикрепляющейся к карбоксильной группе остатка NAM. Похожая на плетеную сумку структура укрепляет изнутри липидную мембрану. Если клетка начинает расти и делиться, то пептидогликан тоже должен растягиваться или видоизменяться. Контроль за синтезом пептидов, образующих стенки новой клетки, осуществляют ферменты, которые и становятся мишенью для β -лактамных антибиотиков. Эти препараты, вероятно, благодаря своей пептидоподобной структуре адсорбируются ферментом и затем ацилируют его активные центры за счет раскрытия β -лактамного цикла, сами превращаясь при этом в неактивные пенициллоиновые кислоты. Повреждения клеточной стенки, возникающие при подавлении активности ферментов, в конце концов приводят к тому, что клетка под действием осмотического давления разрушается.



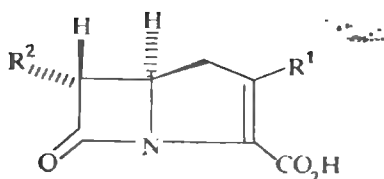
Ингибиторы β -лактамазы. β -Лактамные антибиотики для того, чтобы оказать желаемое действие, должны пройти через клеточную стенку и присоединиться к соответствующим ферментам. Грамотрицательные бактерии в целом менее чувствительны к антибиотикам, чем грамположительные бактерии, отчасти потому, что структура их клеточной стенки затрудняет проникновение препарата. Кроме того, многие бактерии выделяют β -лактамазы — ферменты, гидролизующие β -лактамные кольца антибиотиков, в результате чего они превращаются в безвредные вещества. Этого удалось избежать, когда были открыты



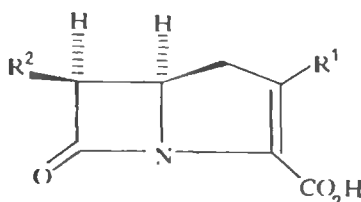
клавулиновая кислота



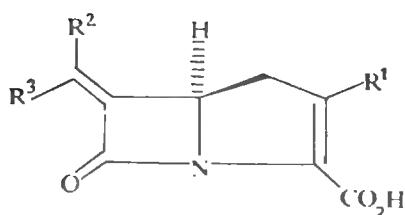
сулбактам



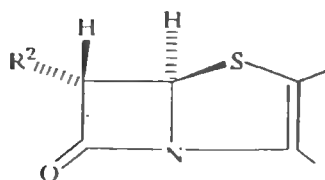
тиенамицины



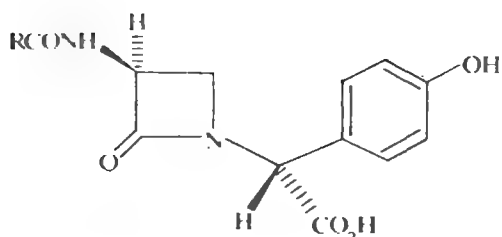
оливановые кислоты



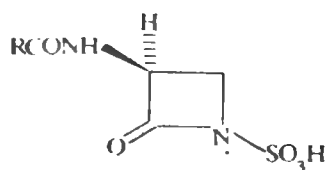
аспареномицины



пенемы



нокардицины



монобактамы

такие соединения, как природная клавулановая кислота и синтетический сульбактам; они эффективно ингибируют β -лактамазы, но не обладают при этом антибактериальной активностью. Теперь вместо того чтобы увеличивать дозу лекарства, чувствительного к β -лактамазе, в надежде на то, что какая-то часть его избежит гидролиза и достигнет фермента, желаемый результат достигается с помощью нормальной дозы антибиотика в соединении с ингибитором β -лактамазы.

Некоторые другие β -лактамные антибиотики. Вслед за пенициллинами и цефалоспоридами был открыт ряд других β -лактамных производных как природного, так и синтетического происхождения. Пенициллиноподобные соединения, тиеномицины, оливановые кислоты и аспареномицины образуют группу карбапенемов. Все они выделены из природных веществ, откуда и получили свое название. Аналоги пенемов и цефалоспорины, полученные в результате замещения атома серы в цикле на кислородный атом или CN_2 -группу, дают ряд полностью синтетических β -лактамных антибиотиков. В основе нокардицинов и монобактамов лежат природные моноциклические β -лактамные препараты. Эти соединения пока единственные из известных до сих пор антибиотиков, которые, не имея карбоксильной группы по соседству с β -лактамным циклом, все же обладают антибактериальной активностью.

Предметный указатель

- Аденилатциклаза 324
Аденин 317, 321, 322
Аденозин 322
Аденозинфосфаты *см.* ADP, AMP, АТР
Адипиновая кислота 132, 185, 190
ADP 278, 279, 323
Адреналин 324
Азобензол 97, 218
Азокрасители 111
Аконитаза 347
Аконитовая кислота 348
Активный центр 300
Аланин 290
 β -Аланин 328
Ализарин 140
Алкалоиды 361
Алканы 31
Алкены 38
Алкилбензолы 58
Алкилгалогениды 61
Алкины 44
Алкоксиды 76
Аллилгалогениды 66
Аллоза 266
Аллоксазин 308
Аллюлоза 267
Альдегиды 114
Альдозы 263, 264, 265, 266
Альдолаза 128, 288
Альдольная реакция 127
Альдостерон 360
Алькогольдегидрогеназа 345, 346
Альтроза 266
Амигдалин 282
Амид-ион 29
Амиды 166, 178
Амилаза 286
 экзо и эндо 286
Амилоглюкозидаза 287
Амилоза 285
Амилопектин 285, 287
Аминобензойная кислота 95
Аминокислоты 289
Аминопенициллановая кислота 368
Аминопептидаза 297
Амины 98, 106, 177, 207
 оксиды 105, 207
AMP 323, 324
Ампициллин 368
Андроген 357
Анилин 106
[18] Аннулен 305
Аномеры 268
Антрацен 306
Арабан 287
Арабиноза 266, 287
Арахидоновая кислота 331, 353
Арахиновая кислота 331
Аргинин 290
Арилгалогениды 69
Аспарагин 290
Аспарагиновая кислота 290
Аспареномицины 371
Аспирин 353
Атом 9
АТР 278, 322
Ацетали 133
Ацетальдегид *см.* Этаналь
Ацетилен *см.* Этин
Ацетилкофермент А 94, 261
Ацетилсалициловая кислота 353
Ацетилхолин 170
Ацетон *см.* Пропанон
Ацетондикарбоновая кислота 241
Ацетоуксусная кислота 243, 250
Ацетоуксусный эфир 243
Ацилгалогениды 163

Барбитуровая кислота 187
Бегеновая кислота 331
Беклометазон 360
Белки 296
Бенедикта раствор 132
Бензальдегид 137
 оксим 219
Бензилгалогениды 71
Бензиловый спирт 88
Бензол 47, 304

- Бензоморфаны 364
Бензпирен 306
Бетаины 293
Бетаметазон 360
Бупренорфин 364, 366
Бутадиен 20
Буторфанол 365
- Вазопрессин 297
Вакценовая кислота 331
Валентность 13
Валериановая кислота 143
Валин 290
Винилгалогениды 66
Винная кислота 204—205, 242
Витамины
 А 329
 В₁ 308
 В₂ 309
 В₅ 328
 В₆ 308
 В₁₀ 309
 D₂ 360
 K₂ 140
Водородные связи 174, 302, 321
Волосы 302
Воски 330
- Галактан 287
Галактоза 266, 278, 284, 287
 фосфат 278
Галатан 69
Ганглиозиды 336
Гексоза 263
Гексокиназа 323
Гексэстрол 359
Генциобиоза 282
Героин 362
Гетеролитическое расщепление 27
Гидразин 120
Гидразон 120, 133
Гидроксамовые кислоты 160
Гидрокси кислоты 234
Гидроксиламин 120, 160
Гидроксилизин 290
Гидроксипролин 290
Гистидин 291
Гликоген 278, 285—286, 324
Гликозиды 271
Гликолевая кислота 81
Гликолевый альдегид 81
Гликолиз 277
Гликолипиды 335
Глюксаль 51, 81
Глюксовая кислота 81, 258
Глицериды 170
Глицерин 82, 334, 342
- Глицериновая кислота 83
 фосфат 278
Глицериновый альдегид 83, 202, 263, 266, 274
 фосфат 278, 323
Глицерокиназа 342
Глицерофосфат 334, 342
Глицерофосфатиды 334
Глицин 290, 357
Глутамин 290
Глутаминовая кислота 290, 347
 дегидрогеназа 347
Глутаровая кислота 185, 189
 ангидрид 190
Глутатион 298, 354
Глюкоза 265, 266, 269, 272, 278, 287
 дегидрогеназа 346
 фосфат 278
Глюкозазон 271, 275
Глюкозамин, N-ацетил 287, 370
Глюкозиды 271
Глюконовая кислота 269
Глюконолактон 269
Глюкопираноза 268
D-Глюкуроновая кислота 287
Глюцит 269
Гомолитическое расщепление 27
Гуанидин 172
Гуанин 317, 321, 322
Гуанозин 322, 325
D-Гулоза 266
- Дегидрохолестерин 361
1-Дезметилкамфор-1-карбоновая кислота 252
Дезоксикортикостерон 36
Дезоксирибоза 317
Дезоксирибонуклеиновая кислота 317, 319—320
Дезоксихолиевая кислота 357
Декарбоксилирование 247, 310—311, 315
Декстраны 287
Декстрометорфан 366
Декстропропосифен 365
Денатурация 303
Депозиров 332
Диазоний-катион 103, 108, 109
Диаминопимелиновая кислота 290
Диастереомеры 194, 195
Дигидроксиацетон 83, 263, 274
 фосфат 128, 278
Дигидроксивинная кислота 240
Дигидроксипропанон *см.* Дигидроксиацетон
Дикарбоновые кислоты 184
Дикетопиперазины 294
Динитрофенилгидразин 70, 120

- Динитрофторбензол 298
Дипренорфин 364, 366
Дисахариды 280
Дисульфиды 90, 92
Дитиолоктановая кислота 93
Дифосфопиридиннуклеотид 326
Диэтилмалонат 186
Диэтиловый эфир 90
Диэтилстильбэстрол 359
ДНК 317, 319, 320
DPN 326
- Енолы 87, 124, 127, 246
Енолят-анион 124, 126, 161
- Желатин 300
Желчные кислоты 357
Жирные кислоты 330
Жиры 82, 170
- Замещение
 нуклеофильное 63, 224
 электрофильное 51
- Идоза 266, 277
Изокроотоновая кислота 257
Изолейцин 290
Изолимонная кислота 241, 261
Изомальтоза 287
Изомасляная кислота 143
Изомерия
 цис-транс (геометрическая) 38, 191, 214, 219
 конформационная 209
 оптическая 191
Изопентилпирофосфат 250
Изотоп 10, 11
Изохинолин 308
Изоэлектрическая точка 292, 299
Имидазол 307
Имины 102, 120, 136
Индол 308
Индуктивный эффект 25
Инозит 335
Инсулин 299
Инулин 287
Иодная кислота 81, 276
Иодоформ 68
Ион 14
- Кадаверин 101, 295
Казеин 300
Кальциферол 360
- Камфорсульфоновая кислота 198
Кана — Ингольда — Прелога правила 205
Канницаро реакция 137
Канонические структуры 22
Каприновая кислота 331
Карбанион 29
Карбапенемы 372
Карбокатион 29, 41, 42, 224
Карбоксипептидаза 297
Карбонильные соединения 113
Карбоновые кислоты 142, 254, 330
 ангидриды 165
Кардиолипин 335
 β -Каротин 21
Кетозы 263—264, 267
Кетокислоты 241, 250—251
Кетоны 114, 139
Кетопиновая кислота 252
Кефалин 334, 337
Кижнера — Вольфа реакция 133
Клавулановая кислота 371
Клемменсена восстановление 133
Кломифен 359
Кляйзена конденсация 243, 245
Ковалентность 14
Кодеин 362
Конфигурация, обозначение 179, 205, 217
Конформация 209, 211
Координационная валентность 14
Копростан 356
Коричная кислота 249
Кортизол 360
Кортикоиды 360
Кофеин 309
Кофермент А 93, 328
Коферменты 310, 322
Крахмал 278, 284—285
Креатин 291
Крезол 84
Крепса цикл 260—261
Кроотоновая кислота 257
Ксилан 287
Ксилоза 266, 287
Ксилол 58
Ксилулоза 267
 фосфат 273
- β -Лактамы 367, 370
Лактатдегидрогеназа 346, 349
Лактиды 236
Лактоза 278—283
 β -Лактомаза 368, 371
 ингибиторы 371
Лактоны 237
Ланолин 331
Ланостерин 331, 356

- Лауриновая кислота 248, 331
Леваллорфан 365
Левопропоксифен 364, 365
Леворфанол 365
Лейкотриены 354
Лейцин 290
Лецитин 334, 336
Лигноцериновая кислота 331
Лизин 290, 295, 315
Ликопин 44
D-Ликсоза 266
Лимонная кислота 240, 261, 347
Линолевая кислота 331
Линоленовая кислота 331
Липиды 329
 α -Липоевая кислота 93
Лития алюмогидрид 34
- Малеиновая кислота 257—258
 ангидрид 51, 258
Малоновая кислота 186—187
Мальтаза 281
Мальтоза 280, 287
Маннан 287
Маннит 275
Манноза 266, 271—272, 287
Марковникова правило 42, 46
Масляная кислота 143, 185
Мевалоновая кислота 198, 356
Мезомерия 22
Мезомерный эффект 26
Мезо-стереоизомеры 204
Мембраны 339
Ментилхлорид 229
Меркаптаны 90—91
Метадон 365
Метальдегид 122
Метан 35, 36
Метаналь 136
Метановая кислота 147
Метанол 78
Метилглюкозид 271, 276
Метионин 290, 324
Метициллин 368
Микомицин 47
Миокиназа 323
Меристиновая кислота 331
Михаэля реакция 256
Мицеллы 338
Молекула 13
Молочная кислота 238, 278—279
Монобактамы 371
Моносахариды 263
Морфин 362—363
Морфинаны 365
Мочевая кислота 310
Мочевина 171
- Моющие средства 337—338
Муравьиная кислота *см.* Метановая кислота
Мурамовой кислоты N-ацетил 287, 370
Мутаротация 268
- NAD/NADH 279, 326, 344
NADP/NADPH 326, 344
Налоксон 363
Налорфин 362
Налтрексон 363
Нафталин 306
Нейтрон 9
Нервные газы 171
Нервоновая кислота 331
Никотинамид 308
Никотинамидадениндинуклеотид *см.* NAD
 фосфат *см.* NADP
Нингидрин 295
Нитрилы 169
Нитриты 181
Нитроалканы 96
Нитробензол 97
Нитрозамины 103—104
Нитрозоний-катион 87, 109
Нитронат-анион 96, 126
Нитроний-катион 53
Нитрофенолы 86
Ноккардицины 371
Номенклатура 32, 61, 74, 114, 142
Норгестрел 358
Нортестостерон 357
Норэтинодрел 358
Норэтистерон 358
Нуклеиновые кислоты 316
Нуклеозиды 317
Нуклеопротеиды 316
Нуклеотиды 317, 322
 коферменты 322
Нуклеофил 29
- Озаны 271
Озон 43
Оксимы 120
Окситоцин 298
Оксоглутаровая кислота 261, 310, 347
Осокислоты 241
Оксония-ион 29
Олеиновая кислота 216, 331, 333
Олефины 38
Оливановые кислоты 371
Олигосахариды 280
Опий 361

- алкалоиды 361
Оральные контрацептивы 359
Орбиталь
 атомная 11
 гибридная 16
 молекулярная 21
Орнитин 290, 295
Ортокислоты 142
- Пальмитиновая кислота 330, 331
Пальмитоолеиновая кислота 331
Пантотеновая кислота 328
Папаверин 362—363
Папаин 296
Паральдегид 122
Парафины 31
Параформальдегид 136
Пектин 287
Пены 371
Пенициллин 367, 369
Пенициллоиновые кислоты 368
Пентазоцин 366
Пентоза 263
Пентотал 188
Пепсин 296
Пептидогликан 370
Пептиды 296
Перезэтерификация 159, 162, 181
Петидин 363
Пикриновая кислота 86
Пимелиновая кислота 185
Пиперидин 214
Пиразин 307
Пиран 267
Пираноза 267
Пирен 306
Пиридазин 307
Пиридин 307
Пиридоксальфосфат 308, 314
Пиридоксаминфосфат 314
Пиримидин 307
Пировиноградная кислота 94, 241, 278, 311
Пирокатехин 84, 139
Пиррол 307
pK 149
Плазмалогены 335
Полисахариды 280
Половые гормоны 357
Полуацетали 133
Поляризованный свет 192
Предельный декстрин 287
Присоединение
 нуклеофильное 255
 электрофильное 40, 230
Прогестерон 358
Прогестогены (гестогены) 358
Пролин 290
- Пропанон 137
Пропеналь 26
Пропионовая кислота 143
Простагландины 353
Простаглицлины 354
Протестическая группа 309
Протон 9
Прохиральность 342
 обозначение 348
Психоза 267
Птеридин 308
Пурин 308
Путресцин 101, 295
pH 149—155
Пчелиный воск 330
- Радикал 27, 28, 34
Рафиноза 284
Рацемат 194
Рацемизация 199, 225, 226
Рацемическая кислота 238
Рацемическая смесь 193
 разделение 194, 198
Резонанс 21, 125—126
 резонансный гибрид 22
 энергия 49
Рибоза 266, 316
 фосфат 273, 312, 323
Рибонуклеиновая кислота 316—317, 321
Рибофлавин 309, 327
Рибулоза 267
 фосфат 273
РНК 316—317, 321
- Сахарная кислота 269
Сахароза 283, 324
Свинца тетраацетат 83
Связь
 ковалентная 14, 27
 семиполярная 14
 π 19, 20
 σ 15
 углы 16—18
Седогептулоза фосфаты 128, 313
Секонал 188
Серин 290
Сквален 44, 356
S_N1-, S_N2-реакции 264, 224
Сопряжение 19, 26
Сопряженная кислота/основание 65, 153
Сорбит 269, 275
Сорбоза 267
Спирты 73, 80, 176
Стеариновая кислота 331, 333

Стереонизомерия 191
Сtereoхимия 191, 209, 225, 227, 230
Стероиды 355
Структурные формулы 32
Сукцинимид 189
Сулбактан 371
Сульфаты 180
Сульфокислоты 94
Сульфоксиды 92, 207
Сульфонал 137
Сульфонамидные препараты 95
Сульфониевые соли 91—92, 207
Сульфоны 92
Сфингозин 335
Сфинголипиды 335
Сфингомиелины 336

Тагатоza 267
Талоза 266
Тамоксифен 359
Таурин 357
Таутомерия 123, 125, 245
Тебаин 363
Теобромин 310
Теofilлин 310
Тестостерон 357
Тетрагидропиран 214
Тетроза 263
Тиазол 307
Тиаминпирофосфат 308, 310
Тиеномицины 371
Тимидин 322
Тимин 317, 321—322
Тиоацетали 134—135
Тиолы 90
 простые эфиры 91, 177
 сложные эфиры 91, 166
Тиомочевина 188
Тиооктановая кислота 93, 312
Тиопропаналя оксид 93
Тиофен 37
Тироксин 90
Толленса реактив 132
Толуол 58
TPN 326
Трансаминирование 314
Транскетонолизация 312
Трегалоза 284
Треоза 266
Триацилглицериды 82, 332
Трикарбоновых кислот цикл 260, 279, 347
Триметилортоформиат 67
Триоза 263
Трипсин 296
Триптофан 291
Трифосфопиридиннуклеотид 326
Трихлорометан 67

Трихлорэтилен 69
Тромбоксан 354
Тропилий-катион 305

Удельное вращение 193
Углеводороды 31
Углеводы 263
Углерод четыреххлористый 68, 324
Уксусная кислота *см.* Этановая кислота
Уксусный альдегид *см.* Этаналь
Урацил 317, 322
Уреиды 172
Уридин 322
 дифосфатглюкоза 324
Уходящая группа 40

Фелингова жидкость 132
Феназоцин 366
Фенантрен 306
Фенилаланин 290
Фенилгидразин 110, 120, 270
Фенобарбитал 188
Фенолы 50, 83—84
Ферменты 262, 281, 286, 296, 300, 322, 341
Фицин 296
Фишера проекции 202
Флавинадениндинуклеотид 327, 349
Фолиевая кислота 95, 309
 тетрагидро 309
Фолкодеин 362
Формалин 136
Формальдегид *см.* Метаналь
Фосген 68
Фосфатидная кислота 334
Фосфаты 181
Фосфоглицериды 334
Фосфоенолпировиноградная кислота 242
Фосфокетоэпимераза 273
Фосфолипиды 333
Фосфопентозаизомераза 273
Фосфорилирование 182, 323
Фосфотриозаизомераза 288
Фриделя — Крафта реакция 51, 58
Фруктоза 267, 271, 272, 274—275, 278, 283
 фосфаты 278
Фруктозиды 271, 284
Фруктопираноза 274
Фруктофураноза 274
Фталевый ангидрид 197
Фумаровая кислота 257, 261
Функциональная группа 31
Фуран 267, 307
Фураноза 267

- Химотрипсин 296
Хинолин 308
Хиноны 139
Хиральность 191
 обозначение 200, 205
Хитин 287
Хлораль 135
Хлорамины 104
Хлороформ 67
Хлортианизен 359
Холевая кислота 357
Холекальциферол 361
Холестан 355
Холестерин 339, 356
Холин 170, 334
Холинэстераза 171
- Цвиттер-ионы 171, 291, 318
Целлобиоза 281
Целлотриоза 284
Целлюлаза 286
Целлюлоза 281, 284, 286
Церамид 336
Цереброзиды 336
Церотиновая кислота 331
Цефалоспорины 369
Циан 185
Цианогидрин 118
Циклазоцин 366
Циклоалканы 36, 211
Циклобутадиеи 305
Циклобутан 211
Циклогексан 211
Циклогексанол 79
Циклооктатетраен 305
Циклопентадиен 305
Циклопентан 212
Циклопропан 211
 дикарбоновые кислоты 220—221
Ципротеронацетат 359
Цистеин 290
Цистин 290
Цитидин 322
Цитозин 317, 321, 322
- Четвертичные аммониевые соли 98,
 105, 207, 338
- Шерсть 302
Шиффа
 основания 120, 269
 проба 135
- Щавелевая кислота 81, 185
Щавелевоуксусная кислота 239, 250,
 261
- Эйкозаноиды 353
Электровалентность 14
Электрон 11
Электроотрицательность 24—25
Электрофил 28
Электрофорез 300
 α -элеостеариновая кислота 331
Эллаидиновая кислота 216, 333
Элиминирования реакции 39, 227
Эмульсин 282
Энантиомерия 191
Энкефалины 364
Эпимеры 264
Эпинефрин 324
Эргостерин 360
Эритроза 266
 фосфат 128
Эритрулаза 267
Эстрадиол 358
Эстрогены 358
Этаналь 135, 278, 279
Этандиовая кислота 81
Этандиол 80
Этановая кислота 147
Этанол 79
Этен 19, 43
Этерификация 156, 161
Этиленгликоль 80
Этиленоксид 95
Этилхлорид 63
Этин 19, 44
Этинилэстрадиол 358
Эторфин 366
Эфиры
 простые 88, 90, 176
 сложные 155, 162
- Яблочная кислота 186, 238, 258, 261
Ядро 9
Янтарная кислота 185, 188, 261
 ангидрид 189

Оглавление

От переводчика	5
Предисловие к первому изданию	7
Предисловие к третьему изданию	8
1. Строение атомов и молекул	9
1.1. Строение атома	9
1.2. Строение молекул	13
1.2.1. Распространенность гибридных орбиталей	18
Задачи	23
2. Реакции и реагенты	24
2.1. Разрыв и образование ковалентных связей	27
2.2. Протекание сложных реакций	29
Задачи	30
3. Углеводороды	31
3.1. Алканы (парафины)	31
3.1.1. Получение алканов	33
3.1.2. Свойства алканов	35
3.1.3. Реакции алканов	35
3.1.4. Распространение алканов в природе	36
3.2. Циклоалканы	36
3.2.1. Получение циклоалканов	37
3.2.2. Свойства и реакции циклоалканов	37
3.3. Алкены (олефины)	38
3.3.1. Получение алкенов	38
3.3.2. Свойства алкенов	40
3.3.3. Реакции алкенов	40
3.3.4. Распространение в природе	44
3.4. Алкины	44
3.4.1. Получение алкинов	45
3.4.2. Свойства алкинов	45
3.4.3. Реакции алкинов	45
3.4.4. Распространение в природе	47
3.5. Бензол	47
3.5.1. Распространение в природе и получение бензола	50
3.5.2. Реакции бензола	50
3.6. Алкилбензолы	58
3.6.1. Реакции алкилбензолов	58
Задачи	59
4. Простые органические галогенопроизводные	61
4.1. Алкилгалогениды	61
4.1.1. Получение алкилгалогенидов	61

4.1.2. Свойства алкилгалогенидов	62
4.1.3. Реакции алкилгалогенидов	63
4.2. Непредельные галогениды	66
4.2.1. Некоторые алифатические полигалогенопроизводные	67
4.2.2. Ароматические галогеносодержащие соединения	69
4.2.2.1. Арилгалогениды	69
4.2.2.2. Ароматические галогенопроизводные, содержащие атом галогена в боковой цепи	71
Задачи	72
5. Простые органические кислород- и серусодержащие соединения	73
5.1. Спирты	73
5.1.1. Получение спиртов	74
5.1.2. Свойства спиртов	76
5.1.3. Реакции спиртов	76
5.2. Многоатомные спирты (полиолы)	80
5.3. Фенолы	83
5.3.1. Получение фенолов	84
5.3.2. Свойства фенолов	84
5.3.3. Реакции фенолов	84
5.4. Ароматические спирты	87
5.5. Простые диалкиловые эфиры	88
5.5.1. Получение простых эфиров	88
5.5.2. Свойства простых эфиров	89
5.5.3. Реакции простых эфиров	89
5.6. Простые эфиры фенолов	90
5.7. Простые серусодержащие соединения	90
5.7.1. Распространение в природе серусодержащих органических соединений	92
5.8. Сульфокислоты	94
Задачи	95
6. Простые органические соединения азота	96
6.1. Нитросоединения	96
6.2. Алифатические амины	98
6.2.1. Основные методы получения алифатических аминов	99
6.2.2. Получение первичных аминов	100
6.2.3. Получение вторичных аминов	100
6.2.4. Получение третичных аминов	100
6.2.5. Свойства аминов	101
6.2.6. Реакции аминов	101
6.3. Алифатические четвертичные аммониевые соли	105
6.4. Ароматические амины	106
6.5. Ароматические соли диазония	110
6.5.1. Реакции ароматических солей диазония	110
7. Простые карбонильные соединения	113
7.1. Алифатические альдегиды и кетоны	114
7.1.1. Получение альдегидов и кетонов	115
7.1.2. Общие методы получения кетонов	116
7.1.3. Свойства альдегидов и кетонов	116
7.1.4. Реакции альдегидов и кетонов	116
7.2. Ароматические альдегиды и кетоны	137
7.3. Хиноны	139
Задачи	140

8. Карбоновые кислоты и их производные	142
8.1. Алифатические карбоновые кислоты	142
8.1.1. Получение карбоновых кислот	143
8.1.2. Свойства карбоновых кислот	144
8.1.3. Реакции карбоновых кислот	144
8.2. Ароматические карбоновые кислоты	148
8.2.1. pH и pK	149
8.3. Сложные эфиры	155
8.3.1. Получение сложных эфиров	156
8.3.2. Свойства сложных эфиров	158
8.3.3. Реакции сложных эфиров	158
8.3.4. Механизм некоторых основных реакций производных карбоновых кислот	161
8.4. Ароматические сложные эфиры	162
8.5. Ацилгалогениды	163
8.5.1. Получение и свойства ацилхлоридов	163
8.5.2. Реакции ацилхлоридов	163
8.6. Ангидриды алифатических карбоновых кислот	165
8.6.1. Получение и свойства	165
8.6.2. Реакции ангидридов карбоновых кислот	165
8.7. Ангидриды ароматических кислот	165
8.8. Тиоэфиры	166
8.9. Амиды	166
8.9.1. Получение амидов	167
8.9.2. Свойства амидов	167
8.9.3. Реакции амидов	167
8.9.4. Особые реакции первичных амидов	168
8.10. Нитрилы	169
8.10.1. Получение и свойства нитрилов	169
8.10.2. Реакции нитрилов	169
8.11. Жиры	170
8.12. Ацетилхолин	170
8.13. Мочевина	171
8.13.1. Реакции мочевины	171
8.14. Гуанидин	172
Задачи	173
9. Водородные связи в органических соединениях	174
Задачи	179
10. Алифатические эфиры минеральных кислот	180
10.1. Эфиры серной кислоты	180
10.2. Эфиры азотистой кислоты	181
10.3. Эфиры фосфорной кислоты	181
10.4. Эфиры полифосфорных кислот	183
11. Алифатические дикарбоновые кислоты	184
11.1. Основные методы получения дикарбоновых кислот	184
11.2. Основные реакции дикарбоновых кислот	184
Задачи	190
12. Стереохимия. I. Оптическая изомерия	191
12.1. Обозначение хиральности символами D и L. Представление об абсолютной конфигурации	200
12.2. Соединения с несколькими хиральными центрами	203

12.3. Обозначение хиральности символами <i>R</i> и <i>S</i> (правила Кана — Ингольда — Прелога)	205
12.4. Асимметрическое замещение иных атомов, чем углерод	206
Задачи	207
13. Стереохимия. II. Конформационная и <i>цис</i> — <i>транс</i>(геометрическая)-изомерия	209
13.1. Конформационная изомерия молекул с открытыми цепями	209
13.2. Конформационная изомерия циклических систем	211
13.3. <i>цис</i> — <i>транс</i> -Изомерия в молекулах, содержащих двойные связи	214
13.3.1. Обозначение конфигураций с помощью символов <i>E</i> и <i>Z</i>	218
13.4. <i>цис</i> — <i>транс</i> -Изомерия в циклических системах	219
Задачи	222
14. Механизмы и стереохимия некоторых реакций	223
14.1. Нуклеофильное замещение у насыщенного атома углерода	224
14.1.1. Стереохимия нуклеофильного замещения	225
14.1.2. Частичная рацемизация, сопровождающая нуклеофильное замещение	226
14.2. Механизм и стереохимия реакций элиминирования, приводящих к образованию алкенов	227
14.3. Механизм и стереохимия реакций присоединения к алкенам	230
Задачи	232
15. Гидроксикислоты и оксокислоты	234
15.1. Гидроксикислоты	234
15.1.1. α -Гидроксикислоты. Получение α -гидроксикислот	234
15.1.2. Свойства и реакции α -гидроксикислот	235
15.1.3. β -Гидроксикислоты	237
15.1.4. γ - и δ -Гидроксикислоты	237
15.1.5. Некоторые природные гидроксикислоты	238
15.2. Оксокислоты (кетокислоты)	241
15.2.1. 2-Оксокислоты (α -кетокислоты)	241
15.2.2. 3-Оксокислоты (β -кетокислоты)	243
15.2.3. Декарбоксилирование карбоновых кислот	247
Задачи	252
16. α,β-Ненасыщенные алифатические карбоновые кислоты	254
16.1. Распространение α,β -ненасыщенных карбоновых кислот в биологических объектах	259
16.2. Цикл трикарбоновых кислот	260
Задачи	262
17. Углеводы	263
17.1. Физические свойства углеводов	265
17.2. D-Глюкоза	265
17.2.1. Реакции глюкозы	269
17.3. D-Фруктоза	274
17.3.1. Свойства D-фруктозы	275
17.4. Окисление иодной кислотой сахаров и их производных	276
17.5. Гликолиз	277
17.6. Олигосахариды и полисахариды	280
17.7. Ферментативное разложение крахмала и целлюлозы	286
Задачи	288

18. Аминокислоты и белки	289
18.1. Аминокислоты	289
18.1.1. Получение α -аминокислот	289
18.1.2. Свойства аминокислот	289
18.1.3. Реакции аминокислот	293
18.2. Пептиды и белки	296
18.3. Строение и физические свойства белков	299
Задачи	303
19. Ароматические соединения, нуклеиновые кислоты и нуклеотидные коферменты	304
19.1. Механизм действия коферментов	310
19.2. Нуклеиновые кислоты	316
19.3. Нуклеотидные коферменты	322
20. Липиды	329
20.1. Жирные кислоты	330
20.1.1. Растительные и животные воски	330
20.1.2. Запасные жиры (жиры депо)	332
20.2. Фосфолипиды	333
20.3. Липиды и строение биологических мембран	336
21. Стереохимия ферментативных реакций	341
21.1. Прохиральность ферментативных реакций	342
21.2. Обозначение прохиральности	348
Задачи	351
22. Некоторые физиологически активные соединения	352
22.1. Эйкозаноиды	353
22.2. Стероиды	355
22.3. Алкалоиды опия	361
22.4. β -Лактамные антибиотики	367
Предметный указатель	373